

# Tidlig kognitiv svikt ved Parkinsons sykdom

## *En sammenligning av nevropsykologisk profil hos Parkinson- og MCI-pasienter*

Linn Blomsø og Cathrine Emilie Holmeide



Innlevert som hovedoppgave ved Psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

20.10.14.



# **Tidlig kognitiv svikt ved Parkinsons sykdom**

*En sammenligning av nevropsykologisk profil hos*

*Parkinson- og MCI-pasienter*

© Linn Blomsø og Cathrine Emilie Holmeide

2014

Tidlig kognitiv svikt ved Parkinsons sykdom: En sammenligning av nevropsykologisk profil hos Parkinson- og MCI-pasienter

Linn Blomsø og Cathrine Emilie Holmeide

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo





# Sammendrag

Forfattere: Linn Blomsø og Cathrine Emilie Holmeide

Tittel: Tidlig kognitiv svikt ved Parkinsons sykdom: En sammenligning av nevropsykologisk profil hos Parkinson- og MCI-pasienter

Veileder: Erik Hessen

Biveileder: Ivar Reinvang

**Bakgrunn:** Begrepet mild kognitiv svikt (MCI) har tradisjonelt vært knyttet til Alzheimers sykdom (AD). Samtidig er det økende interesse for tilsvarende tilstander ved andre sykdomsforløp slik som Parkinsons sykdom (PD). Det har tidligere vært lite interesse for kognitive svekkelser forut for demens ved PD, men per i dag er fokuset på tidlige kognitive endringer ved PD økende. Dette omtales ofte som ”Parkinson-MCI” (PD-MCI). Ifølge litteraturen ser det ut til å være stor grad av heterogenitet knyttet til kognitive utfall også hos ikke-demente PD-pasienter. Hovedformålet med denne studien er derfor å undersøke hva som kjennetegner nevropsykologisk profil hos nydiagnostiserte og umedisinerte PD-pasienter sammenlignet med friske kontroller og en gruppe pasienter diagnostisert med MCI av ukjent etiologi. Oppgaven er del av et større prosjekt om risikofaktorer for utvikling av demens ved Akershus Universitetssykehus.

**Metode:** Totalt deltok 163 personer i studien, hvorav 75 MCI-pasienter, 38 PD-pasienter, og 50 kontrollpersoner. Studien baserer seg på data i form av nevropsykologiske testresultater. Nevropsykologisk profil ble sammenlignet mellom gruppene, og på bakgrunn av utvalgte tester og kriterier ble deltakerne i de kliniske gruppene kategorisert i ulike subgrupper av MCI. Det ble også undersøkt hvorvidt motoriske symptomer ved PD var assosiert med forskjeller i nevropsykologiske prestasjoner.

**Resultater:** PD-pasienter presenterte med milde kognitive utfall allerede på et tidlig tidspunkt i sykdomsforløpet, og mens de enda var umedisinerte. Nevropsykologisk profil hos PD-pasienter særpreges av begrenset eksekutiv svikt, sammenlignet med MCI-pasientenes mer omfattende eksekutive og hukommelsesmessige nevropsykologiske utfall. En stor andel PD-pasienter oppfylte kriterier for MCI, og ulike motoriske symptomer spilte stor rolle for kognitiv funksjon.

**Konklusjon:** Denne studien viser at tidlig kognitiv svikt er hyppig forekommende ved PD, og at PD-MCI kan anses som et meningsfylt begrep i denne sammenhengen.







# Forord

Interessen for nevropsykologi har vært tilstede fra tidlig i studiet, og vi har begge vært engasjert i nevropsykologisk relatert arbeid. Gleden var derfor stor da vi fikk mulighet til å fordype oss i dette fagområdet via et spennende datamateriale. Arbeidet med hovedoppgaven ble påbegynt i mai 2013. Siden den gang har gleden fått avveksling i form av fortvilelse, apati, frustrasjon, håp og nyvunnet entusiasme.

En stor takk til våre veiledere Erik Hessen og Ivar Reinvang som har vært med oss i prosessen fra den spede start til et ferdig produkt. Dere har gitt av deres tid, bidratt med konstruktive tilbakemeldinger, deltatt på utallige møter og holdt ut gjennom endeløse mailutvekslinger. Gjennom dere har vi fått innblikk i et dynamisk fagfelt og fått muligheten til å legge fram våre resultater for et skandinavisk fagmiljø.

En takk rettes også til lege Ane Løvli Stav ved Nevroklinikken på Ahus for metodiske bidrag. Takk til metodeveileder Anne-Marie Halberg for hjelp med de vanskelige metodespørsmålene som kun har tvetydige svar. Takk til Tone for gjennomlesing og gode innspill i en tidlig fase av oppgaven. Takk til Emmy for korrekturlesning. En stor takk til våre bedre halvdel Øivind og Mats for all støtte og for at de har klart seg mye alene i denne tiden.

Den aller største takk gir vi til hverandre for effektivt og givende samarbeid, ikke bare i denne prosessen, men også gjennom studietiden. Ikke minst kommer vi alltid til å huske den sommeren det var så varmt da vi satt inne og skrev.



# Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Innledning</b>	<b>1</b>
1.1	Introduksjon	1
1.2	MCI	3
1.2.1	Historisk utvikling	3
1.2.2	Prevalens	3
1.2.3	Symptomer og diagnostikk	4
1.2.4	Etiologi	7
1.3	Progresjon fra MCI til demens	9
1.3.1	Fra MCI til ulike demenstyper	9
1.3.2	Prevalens av demens	10
1.3.3	Symptomer og diagnostikk ved AD	10
1.3.4	Progresjonsrater ved samfunnsbaserte og kliniske studier	11
1.4	Parkinsons sykdom	11
1.4.1	Prevalens	11
1.4.2	Symptomer og diagnostikk	12
1.4.3	Etiologi	13
1.4.4	PD-demens	13
1.5	Parkinson-MCI	14
1.5.1	Prevalens	14
1.5.2	Symptomer og diagnostikk	14
1.5.3	Etiologi ved PD-MCI	17
1.5.4	Progresjon fra PD-MCI til PDD	18
1.5.5	Faktorer som påvirker utvikling av PD-MCI	19
1.5.6	Motoriske subgrupper av PD	19
1.6	Sammenligning av kognitive karakteristikk ved MCI og PD-MCI	20
1.7	Utleddning av hypoteser	21
1.7.1	Problemstilling	21
1.7.2	Hypoteser	21
<b>2</b>	<b>Metode</b>	<b>22</b>
2.1	Utvalg	22
2.1.1	MCI-utvalget	22
2.1.2	PD-utvalget	23
2.1.3	Kontrollutvalget	23
2.2	Prosedyre	24
2.2.1	Prosedyre for subgruppering av PD- og MCI-gruppen	24
2.2.2	Prosedyre for motorisk subgruppering	24
2.3	Måleinstrumenter	25
2.3.1	Mini-Mental State Examination (MMSE)	25
2.3.2	Global Deterioration Scale (GDS)	26
2.3.3	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	26
2.4	Nevropsykologisk undersøkelse	27
2.4.1	Hukommelsesmål	27
2.4.2	Eksekutive mål	29
2.4.3	IQ-mål - evnenivå	30
2.5	Normative data	31
2.6	Statistiske analyser	31
2.6.1	Normering og kjønn	32

<b>3</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>32</b>
3.1	Beskrivelse av utvalgene .....	32
3.2	Kliniske utvalg vs. kontrollgruppe .....	33
3.3	PD-pasienter vs. GDS3-MCI-pasienter .....	35
3.4	Subgruppering: Frekvens av MCI subtyper .....	36
3.4.1	T-skåre 37 som kriterium for subgruppering .....	36
3.4.2	T-skåre 43 som kriterium for subgruppering .....	37
3.4.3	Sammenligning av ulike cut-off-verdier .....	38
3.5	Motoriske subgrupper .....	39
3.5.1	MCI-subgruppering av PIGD- og TD-pasienter .....	40
<b>4</b>	<b>Diskusjon .....</b>	<b>41</b>
4.1	Hovedfunn.....	41
4.1.1	Kliniske grupper og kontroller.....	41
4.1.2	Betydningen av cut-off.....	43
4.1.3	Motorisk subgruppering.....	45
4.2	Begrensninger ved studien .....	46
4.2.1	Utvalg.....	46
4.2.2	Antall undersøkte domener og operasjonalisering av svikt .....	47
4.3	Implikasjoner og framtidig forskning.....	48
4.3.1	Det dyseksekutive syndrom: En for enkel forklaring?.....	48
4.3.2	PD-MCI: Et meningsfullt begrep? .....	48
4.3.3	Behov for tidlig screening av kognitiv funksjon ved PD .....	50
4.3.4	Effekten av medisinerings .....	50
4.3.5	Nødvendigheten av longitudinelle studier .....	50
4.3.6	Studier av rene PD-MCI-utvalg .....	51
4.3.7	Kartlegging av etiologi.....	52
<b>5</b>	<b>Konklusjon.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Litteraturliste .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Vedlegg.....</b>	<b>72</b>

Appendix 1: Ordliste

Appendix 2: Modifisert versjon av UPDRS

# 1 Innledning

## 1.1 Introduksjon

Alzheimers sykdom (AD) og Parkinsons sykdom (PD) er de to mest prevalente nevrodegenerative lidelsene i befolkningen, og begge diagnosene er derfor gjenstand for omfattende forskningsinnsats (Aarsland, Brønnick, & Fladby, 2011).<sup>1</sup> Selv om sykdomsbildene ved tilstandene er ulike, preges de begge av nedsatt funksjon i hjernen. Ved normal aldring ser man typisk noe svekkelse i kognitive funksjoner, men dette forstås som distinkt fra sykdomsprosesser som demens (Davis & Rockwood, 2004; Reinvang, 2013). Kognitive aldringsprosesser kan imidlertid få et avvikende forløp og lede til mild kognitiv svikt (Petersen, 2011). Den kliniske utfordringen ligger i å undersøke om kognitive endringer som opplevd av en eldre person fremkommer som en naturlig følge av normale aldringsprosesser eller om det kan være snakk om begynnende tegn til demenssykdom. I den sammenheng er den nevropsykologiske undersøkelsen differensialdiagnostisk viktig for å undersøke om kognitiv svikt er avvikende fra normal aldring.

Mild kognitiv svikt (MCI) betegnes ofte som et mellomstadium mellom normal kognisjon og demens (Ganguli, Snitz, Saxton, & et al., 2011), men overgangen mellom de ulike tilstandene forstås i forskningen som overlappende (Reinvang, 2013). Likevel er det et økende fokus på prekliniske stadier til demens. MCI som diagnostisk begrep har fått massiv oppmerksomhet de siste 20 årene som følge av de store samfunnsmessige konsekvensene demenssykdommer innebærer (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012). Tidlig identifisering av individer med økt risiko for demens kan forhåpentligvis øke sjansene for effektiv intervensjon i form av forebyggende tiltak eller medisinsk behandling på sikt.

Parallelt med økende kunnskap om MCI viser nyere forskning at også andre sykdomsforløp kan preges av tilsvarende tidlige faser med lettere nedsatt kognitiv funksjon og med varierende kognitiv profil. For eksempel kan man finne subtil kognitiv svikt i tidlige stadier av multippel sklerose (Chiaravalloti & DeLuca, 2008), Huntingtons sykdom (Duff et al., 2010), vaskulær kognitiv svikt (Rincon & Wright, 2013) eller PD (Tröster & Aarsland, 2013). Utfordringene er flere med hensyn til bruk av MCI-begrepet på andre

---

<sup>1</sup> Se appendix 1 for en oversikt over forkortelser brukt i oppgaven.

sykdomsgrupper. For det første er kriteriene for mild kognitiv svikt knyttet til progresjon mot AD. For det andre er de ulike kriteriene utformet for å oppdage tilstanden når symptomene er synlige, noe som kan være relativt sent i forløpet ved sykdommer med utpreget kognitiv symptomatologi.

I kjølvannet av økt fokus på prodromalfasen ved AD har det også vært stigende interesse for tidlige kognitive endringer ved PD (Aarsland et al., 2011). Effektiv farmakologisk behandling av motoriske symptomer ved PD kan være en av årsakene til dette (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). PD anses først og fremst som en motorisk lidelse, men sykdommen preges også av ikke-motoriske symptomer slik som hallusinasjoner, depresjon, angst, søvnforstyrrelser og kognitive svekkelser (Bilgic, 2013; Grosset, Grosset, Okun, & Fernandez, 2009). Kognitiv svikt kan være tilstede allerede før de karakteristiske motoriske symptomene ved PD gjør seg til kjenne og muliggjør diagnostisering. Hos noen pasienter kan man oppdage kognitive vansker allerede ved diagnosetidspunktet (Litvan et al., 2011). Kognitive vansker ved PD har i liten grad vært fokus for forskning, delvis grunnet uensartede symptomer og manglende enighet rundt vurdering og diagnostikk (Barone et al., 2011).

I forskning sammenlignes ofte AD- eller PD-pasienters nevropsykologiske profil med en kontrollgruppe, eller med andre kliniske gruppers profiler. Ut fra dette kan man si noe om hvordan gruppene skiller seg fra hverandre, eventuelt om de deler felles trekk i kognitiv profil. Det er gjort påfallende få sammenlignende studier av pasienter i tidlige faser av de to respektive sykdomsforløpene. Et unntak er Hildebrandt, Fink, Kastrup, Haupts og Eling (2013) som nylig sammenlignet pasienter med amnestisk MCI (aMCI) og PD-pasienter med MCI. De fant at aMCI pasientene hadde svekket episodisk hukommelse, mens PD-pasientene hadde svikt i oppmerksomhet og visuokonstruktive evner. Denne studien representerer derfor en av de første sammenlignende studiene av pasienter i tidlige faser av de to respektive sykdomsforløpene.

Oppgavens formål er å undersøke tilstedeværelsen av kognitive vansker hos nylig diagnostiserte, ikke-demente PD-pasienter, og å belyse forskjeller og likheter ved nevropsykologisk profil sammenlignet med MCI-pasienter. Fokus vil derfor være på en MCI-liknende undergruppe av PD-pasienter kalt Parkinson-MCI (PD-MCI) og klassifisering av subgrupper innenfor MCI og PD-MCI basert på nevropsykologiske kriterier. Dette er i tråd med nyere bevegelser innenfor forskningsområdene (Litvan et al., 2012). Oppgaven vil være

klinisk orientert, med den hensikt å bringe ny kunnskap inn i forskningsfeltet. Innledningsvis vil relevante aspekter ved AD og PD bli belyst, og det vil gjøres rede for begrepene MCI og PD-MCI.

## **1.2 MCI**

### **1.2.1 Historisk utvikling**

Tidlige og alternative konseptualiseringer av begrepet MCI begynte med arbeidene til Kral (1962) som introduserte begrepet "Benign Senescent Forgetfulness" (BSF, mild aldersrelatert glemsomhet), relatert til svikt i gjenkalling av relativt irrelevante detaljer ved tidligere hendelser. Senere kom begreper som "Age-Associated Memory Impairment" (AAMI; Crook et al., 1986) og "Aging-Associated Cognitive Decline" (AACD; Levy, 1994). Utvikling i forskningsfeltet medførte en utvidet forståelse av at demenssykdommer er sykdomsprosesser og ikke en del av normal aldring (Blessed, Tomlinson, & Roth, 1968). Økt fokus på prodromalfaser til demens har bidratt til mange merkelapper på disse tilstandene, for eksempel "preklinisk AD" (Linn, Wolf, & Bachman, 1995), "Cognitively Impaired – no dementia" (CIND; Ebly, Hogan, & Parhad, 1995; Graham et al., 1997) og "mild demens" (Mowry & Burvill, 1988). De siste 10-15 årene har de fleste forskere benyttet seg av begrepet "mild cognitive impairment", forkortet MCI. Kliniske kriterier for MCI ble utarbeidet tidlig og Mayo-klinikken i USA var en av de første til å holde konsensumøter og utarbeide en standardisert klinisk protokoll (Petersen et al., 1999). Kliniske eksperter etablerte et felles sett kriterier for diagnostikk av MCI på grunnlag av komparentopplysninger fra pårørende og følgende kriterier: 1) subjektiv klage på hukommelsen, 2) normal fungering i hverdagen, 3) normal generell kognitiv fungering, 4) svakere hukommelse enn aldersforventet og 5) fravær av demens. Senere revideringer har utvidet første kriterium til å inkludere klage innenfor ethvert kognitivt domene og ikke bare hukommelsesrelatert bekymring (Petersen, 2004).

### **1.2.2 Prevalens**

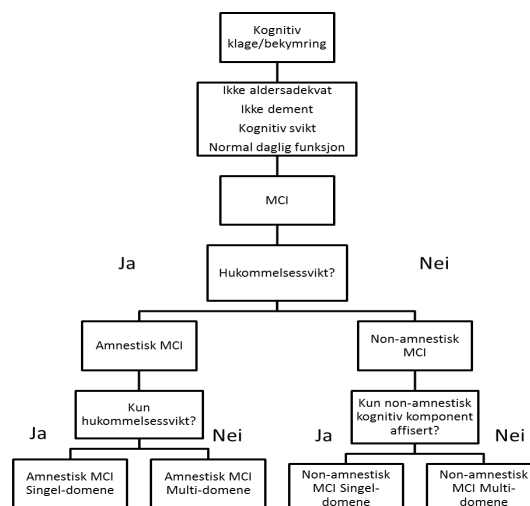
Prevalensestimater av MCI er avhengig av hvordan tilstanden operasjonaliseres (Ganguli et al., 2011). Det eksisterer ingen universelt akseptert tilnærming til objektiv diagnostisering av mild kognitiv svikt, slik at ulik bruk av kriterier og operasjonalisering gir forskjellige prevalensestimater (Jak et al., 2009; Petersen, Doody, & Kurz, 2001). Man finner også forskjeller i prevalens av MCI ved studier av samfunnsbaserte utvalg versus kliniske utvalg



(Ganguli et al., 2011). Prevalens av subjektive hukommelsessvanser i populasjonen varierer mellom 22% og 56%, avhengig av blant annet gjennomsnittlig alder på utvalget (DeCarli, 2003). Prevalensestimater av MCI varierer fra 3% dersom man bruker Petersens originale kriterier (Petersen et al., 1999) til 17% dersom man bruker kriterier for CIND (Graham et al., 1997).

### 1.2.3 Symptomer og diagnostikk

Nevropsykologisk utredning vil ofte være nyttig ved diagnostisering for vurdering av funksjonsfall, men det er først og fremst en samlet klinisk vurdering som kan bekrefte tilstanden (Petersen, 2003). Svikten ved MCI kan innledningsvis bestå av subtile endringer i kognitiv fungering (Petersen, 2004). Ved begynnende mild kognitiv svikt er svekket episodisk hukommelse hyppigst rapporterte symptom (Petersen, 2003). Svikten kan omfatte verbal eller visuell hukommelse, forekommende enten hver for seg eller samtidig (se f.eks. De Jager, Hogervorst, Combrink, & Budge, 2003). Andre kognitive domener kan også være affisert i mild grad (Albert et al., 2011). Eksekutiv svikt kan også forekomme enten som eneste affiserte domene eller i kombinasjon med amnestiske komponenter (Hessen et al., 2014). Figur 1 viser et flytskjema basert på Petersen-kriteriene som kan benyttes ved diagnostisering av MCI.



Figur 1. Diagnostisk flytskjema for MCI (modifisert etter Petersen, 2004).

### Ulike subtyper av MCI

Klinisk presentasjon ved ulike subtyper av MCI varierer (Petersen, 2003). aMCI har tidligere vært tillagt mye vekt som prediktor for progresjon mot demens, men interessen for andre subtyper av MCI er nå økende (Busse, Hensel, Günhe, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006;

Petersen, 2004). Som det framgår av figur 1 skilles det mellom om svikten er primært amnestisk eller non-amnestisk, deretter om kun et domene (singeldomene) eller flere domener (multidomene) er affisert. Ved multidomene-MCI er flere funksjoner påvirket som for eksempel språk, eksekutivfunksjoner og visuospatiale evner. Ved singeldomene-MCI er affisert kognitiv funksjon av enten amnestisk eller non-amnestisk art. For eksempel har det blitt identifisert en ren eksekutiv-MCI (eMCI) med fokus på dysfunksjon i eksekutive systemer (Petersen, 2004). Distinksjonen mellom de ulike subtypene kommer til uttrykk gjennom i hvilken grad et avgrenset kognitivt domene er avvikende i forhold til andre kognitive domener (Petersen, 2003).

### **Ulik praksis ved bruk av cut-off ved diagnostisering av MCI**

I klinisk praksis vurderes pasientens nevropsykologiske profil i forhold til alders- og utdanningsforventede prestasjoner. Likevel er det variasjoner i hva klinikere legger til grunn for å vurdere svikt. Utvikling innen fagfeltet har medført at noen hovedtendenser ved objektiv klassifisering har trådt frem, men med ulik grad av vektning på antall tester og hvor man setter cut-off (Smith & Bondi, 2013). Forskere ved Mayo-klinikken fant at MCI-pasienter som gruppe skårer 1.5 standardavvik (SD) under alders- og utdanningsmatchede kontroller på utsatt gjenkalling (Petersen et al., 1999). Dette var basert på det ”originale kriteriet” for MCI som la all vekt på amnestisk svikt. I de to første fasene av ADNI-studien (ADNI-1 og 2), en longitudinell multisenter-studie som studerer biomarkører og tidlige stadier av prodromalfasen til AD, har man benyttet det originale kriteriet i studier av pasienter med MCI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2010). Hovedfokuset her har typisk vært på personer over 75 år med aMCI. Senere forskning har også inkludert 1.5 SD fra gjennomsnittet på en test i et domene, og ikke begrenset til svikt i hukommelse, kalt ”typisk kriterium”.

Bredere kriterier har fokusert på at flere tester per kognitive domene skal være avvikende, heller enn det typiske kriteriet som kun krever én avvikende test per domene. ”Omfattende kriterium” definerer svikt som at minst to tester innenfor et domene faller under gitt cut-off, vanligvis 1 SD under normativt gjennomsnitt (Heaton, Miller, Taylor, & Grant, 2004).

Begrunnelsen for et mer omfattende kriterium er at krav til svekket prestasjon på flere nevropsykologiske mål gir et mer reliabelt estimat på kognitiv funksjon (Urbina & Anastasi, 1997) og en cut-off på 1 SD har blitt vurdert til å gi den beste balansen mellom sensitivitet og spesifisitet (Busse et al., 2006; Heaton et al., 2004). Andre forskergrupper har beveget seg

mellom det typiske (-1.5 SD) og det omfattende kriteriumet (-1 SD) og benyttet T-skåre på eller under 37 ( $\geq 1.3$  SD, eller  $\geq 10$ . persentil) på en eller flere tester innenfor et domene (Alladi, Arnold, Mitchell, Nestor, & Hodges, 2006; Grambaite, Selnes, et al., 2011; Hessen et al., 2014; Pa et al., 2009; Whitwell et al., 2007).

For å utforske early-MCI (EMCI) har ADNI-studiens fase 2 og 3 (ADNI-GO og ADNI-2) til hensikt å undersøke et yngre utvalg personer ( $\geq 55$  år) som skårer fra 0.5 til 1.5 SD svakere enn forventet på bakgrunn av normerte skårer på testen Logisk hukommelse 2, utsatt gjenkalling (ADNI, 2010, Aisen et al., 2010). Dette gjøres som et forsøk på å fange opp pasienter på et enda tidligere stadium der man sammenholder nevropsykologisk informasjon med biologiske markører og hjerneavbildning. Ideen bak er å utforske et mildt cut-off basert på at CSF-biomarkører kan avvike fra normalen lenge før kognitiv svikt oppstår (ADNI, 2010). Dette begrunnes med at tidligere undersøkelse vil kunne medføre bedre forutsetninger for å behandle pasienter, enn ved fullt utviklet MCI eller tidlig AD karakterisert med sikker nevronal skade. En utfordring knyttet til dette vil være å trekke opp grensene mellom normal aldring og EMCI (Petersen et al., 2009). Arbeidet til ADNI-gruppen er inne i en tidlig fase, slik at man fortsatt ikke vet nok om implikasjoner ved operasjonalisering av svikt som 0.5 SD under gjennomsnittet.

Det eksisterer ikke konsensus angående cut-off for MCI, og Bondi et al. (2008) peker på de metodologiske forskjellene som medfører ulike prevalensestimater og variabilitet i forskningslitteraturen. Blant annet benyttes det omfattende testbatterier i noen studier mens andre bruker kortfattede screeningverktøy. Antall tester og undersøkte kognitive domener kan også variere mellom studier, særlig når det gjelder å undersøke svikt ved heterogene domener som eksekutive funksjoner (Hessen et al., 2014). Jak og kollegaer (2009) fant for eksempel en variasjon på mellom 10 og 74% om pasientene ble klassifisert som MCI-tilfeller eller som normalt fungerende ut fra hvilken diagnostisk tilnærming som ble benyttet. Klassifisering i non-amnestisk singeldomene MCI viste seg minst stabil over tid uavhengig av kriterievalg, mens bruk av omfattende kriterium ble ansett som beste diagnostiske strategi (Jak et al., 2009). Likevel har det ikke vært vanlig praksis å undersøke flere testskårer innenfor et domene (Tabert et al., 2006). Studien til Jak et al. sammenfatter tendensene ved kriteriebruk i litteraturen.

### 1.2.4 Etiologi

Etiologien og patologiske prosesser ved MCI er relativt lik det man finner ved AD.

Schneider og kollegaer (2009) obduserte 134 pasienter diagnostisert med MCI antemortem og fant at halvparten hadde AD-patologi, der disse igjen fordelte seg mellom amnestiske- og non-amnestiske subtyper. Nesten 20% av utvalget hadde imidlertid blandet patologi. Studien konkluderte med at MCI, aMCI, og sannsynlig AD kan betraktes som patologisk heterogene lidelser der blandet etiologi er naturlig forekommende. Man forstår likevel MCI som en primært degenerativ tilstand, selv om noen MCI-pasienter også går tilbake til normaltilstand ved oppfølging (se f.eks. Ganguli et al., 2011; Hessen et al., 2014; Nordlund et al., 2010).

Ulike typer MCI kan tenkes å ha multiple etiologier, for eksempel av vaskulær, metabolsk degenererende, psykiatrisk eller traumatisk art (Petersen, 2003). Se tabell 1 for en oversikt over mulige utfall basert på type MCI og etiologi. Videre beskrives kjent etiologi ved AD da mange av de samme markørene undersøkes i MCI-utvalg. Det må dog tillegges at selv om etiologi ved AD beskrives så legges det ikke til grunn et premiss om at alle MCI-pasienter har AD-patologi.

Tabell 1

*Hypotetiske utfall for MCI-pasienter basert på klinisk profil og antatt etiologi*

Type MCI	Affiserte domener	Etiologi			
		Degenerativ	Vaskulær	Psykiatrisk	Traume
Amnestisk	Singeldomene	AD		Depresjon	TBI <sup>d</sup>
	Multidomene	AD	VaD <sup>c</sup>	Depresjon	TBI
Non-amnestisk	Singeldomene	FTD <sup>a</sup>			TBI
	Multidomene	DLB <sup>b</sup>	VaD		TBI

Modifisert etter Winblad et al. (2004). <sup>a</sup>=Frontotemporal demens, <sup>b</sup>=Demens med lewylegemer, <sup>c</sup>=Vaskulær demens, <sup>d</sup>= Traumatisk hjerneskade.

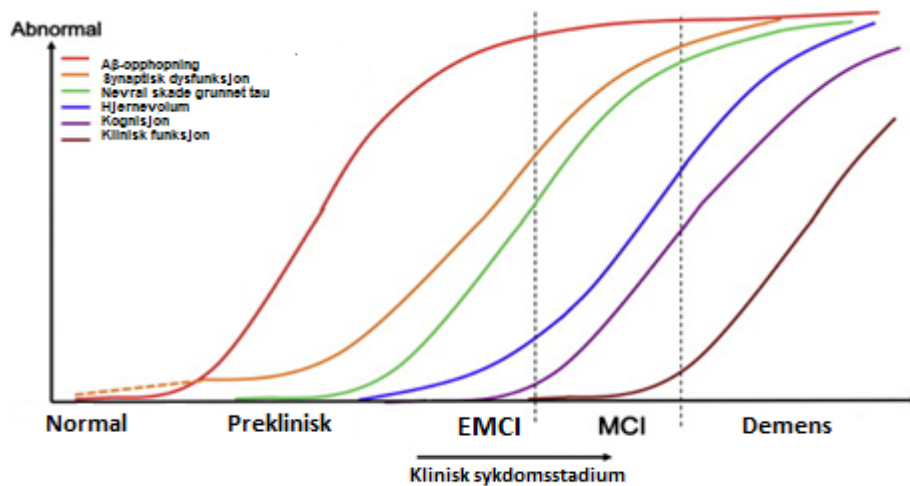
### Etiologi ved AD

AD forstås som en multifaktoriell sykdom der både genetiske komponenter og miljøkomponenter virker sammen hos personer som utvikler sykdommen (Gjerstad, Fladby, & Andersson, 2013a). Fullstendig etiologi ved AD er fortsatt ikke kjent. Genet for apolipoprotein E (APOE4) er den mest kjente genetiske risikofaktoren for AD og er involvert

ved produksjon av amyloid-beta (A $\beta$ ) (Gjerstad, Fladby, & Andersson, 2013c). Petersen et al. (1995) fant at mange MCI-pasienter har lignende APOE4-allelfrekvenser som hos AD-pasienter. Man har per i dag ikke funnet at APOE4 gir økt risiko for demens ved andre nevrodegenerative sykdommer som for eksempel PD.

Patofysiologiske prosesser ved AD begynner sannsynligvis mange år før kliniske trekk ved sykdommen viser seg (Sperling et al., 2011). Ved kjent AD finner man som regel opphopning av amyloide plakk og nevrofibrillære nøster i hjernen (Weiner et al., 2013). Dette er igjen forbundet med synapsetap som ofte starter i entorhinal korteks for deretter å spre seg til hippocampus og resterende temporallapper. Videre sees volumetriske endringer i neokorteks. Ved aMCI har man funnet tap av gråsubstans i de mediale temporallappene opptil 3 år før AD-diagnose (Whitwell et al., 2008). Jack et al. (2010) fant at redusert hippocampusvolum var forbundet med forhøyet risiko for progresjon mot demens over en toårsperiode. McDonald et al. (2012) fant at atrofi i spesifikke områder var knyttet til spesifikke kognitive utfall, og bidro dermed til økt forståelse av det tidlige nevrale grunnlaget for kognitiv svikt. Blant annet var økt atrofi over en toårsperiode i venstre entorhinal korteks knyttet til hukommelsesvansker (målt ved Logisk hukommelse 2; Wechsler, 1987) og bilateral frontal atrofi knyttet til eksekutiv svikt (målt ved TMT-A og TMT-B; Reitan & Wolfson, 1985).

Sentrale cerebrospinale (CSF) biomarkører ved AD som også utforskes i MCI-utvalg er totaltau protein (t-tau), fosforylert tauprotein (P-tau) og A $\beta$  (Gjerstad, Fladby, & Andersson, 2013e). Sistnevnte er hovedkomponenten i senile plakk. Patogenetiske markører ved AD finnes også hos normale. For eksempel forekommer senile plakk ved normal aldring, og normalt nivå av t-tau øker med alderen også hos friske (Gjerstad et al., 2013c). Det er kombinasjonen av forhøyede nivåer av biomarkører i CSF som kan bidra til identifisering av MCI-pasienter med begynnende AD-sykdom, og MCI-pasienter med normale eller lave nivåer av biomarkører har bedre prognose sammenlignet med pasienter med forhøyede verdier (Sperling et al., 2011). Figur 2 viser en modell over forløpet til de mest fremtredende risikofaktorene som gjennom store studier har vist seg å inngå i symptomatologien ved utvikling mot AD.



Figur 2. Teoretisk modell for manifestering av risikofaktorer i utvikling mot AD. Modifisert etter Sperling et al. (2011). Framstillingen illustrerer også hvor MCI teoretisk plasseres i et forløp. Biomarkørene endrer seg fra normal forekomst til abnormal utvikling (y-aksen) som en funksjon av sykdomsstadie (x-aksen).

Ofte kombineres CSF-diagnostikk med MRI (se f.eks. Vemuri et al., 2009). Begge metodene anses som viktige diagnostiske verktøy, men kun post mortem-undersøkelse kan bekrefte en AD-diagnose med sikkerhet (Petersen, 2004). Samtidig finner man noen individer som ved obduksjon har alle nevropatologiske trekk tilsvarende AD men uten å ha hatt kliniske symptomer (Sperling et al., 2011). Mulige årsaker til dette er at disse individene ville utviklet demens om de hadde levd lenger, eller at de er resiliente, jamfør hypoteser om kognitiv reserve eller "brain maintenance" (se f.eks. Nyberg, Lövdén, Riklund, Lindenberger, & Bäckman, 2012).

## 1.3 Progresjon fra MCI til demens

### 1.3.1 Fra MCI til ulike demenstyper

Fokuset på MCI var i starten sterkt knyttet til hypotesen om at hovedsvikten er amnestisk, og at man med tid vil utvikle AD (Petersen et al., 2001). Nå vet man mer om at MCI kan medføre ulike utfall. For eksempel kan ulik underliggende patogenese og klinisk uttrykk i form av subtype være prognostisk for sykdomsutfall, eller for tilbakegang til normaltilstand. I tabell 1 ser man for eksempel at ved primær amnestisk svikt, enten forekommende alene (singeldomene) eller i kombinasjon med svikt i andre domener (multidomene), så ligger sannsynligvis en degenerativ patogenese til grunn, der AD tenkes å være det mest fremtredende utfallet. Andre etiologiske årsaker kan også medvirke til utvikling av kognitiv svikt, og senere AD-type demens, som ervervet traumatisk hjerneskade (TBI) eller en

underliggende depresjon (se f. eks. Modrego & Ferrández, 2004; Rapoport, McCullagh, Shammi, & Feinstein, 2005). Non-amnestisk MCI har sannsynligvis større risiko for utvikling av demens av annen type, for eksempel frontotemporal-, vaskulær, eller lewylegemedemens (Busse et al., 2006; Petersen, 2004).

### **1.3.2 Prevalens av demens**

I en rapport fra WHO utgitt i 2012 rapporteres det at omtrent 35.6 millioner mennesker på verdensbasis har en form for demens, med 7.7 millioner nye tilfeller årlig (WHO, 2012). AD er den hyppigst forekommende av demenssykdommene (Gjerstad et al., 2013a), og en prevalensstudie fra USA anslo at nærmere 9.7% av befolkningen over 71 år hadde sykdommen (Plassman et al., 2007). I samme studie var prosentvis andel med vaskulær demens (VaD) på 2.4%. Prevalensratene for ulike demenssykdommer varierer mellom land, mye grunnet at de er kliniske diagnoser basert på antakelser om sykdomsdebut og forløp (WHO, 2012). Islington-studien, en samfunnsbasert studie, fant en relativ forekomst av andre sentrale demenssykdommer på henholdsvis 31.3% for VaD, 7.8% for DLB, og 3.1% for FTD (Stevens et al., 2002). Det antas at ca. 70 000 mennesker i Norge har demens, hvorav ca. 50 000 har AD, og at prevalensen vil øke med gradvis økt levealder (Gjerstad et al., 2013a; Helsedirektoratet, 2011).

### **1.3.3 Symptomer og diagnostikk ved AD**

De første kognitive endringer hos personer med AD er ofte vansker med innlæring og hukommelse for ny informasjon, etterfulgt av mer globale kognitive vansker og senere svikt i oppmerksomhet (Ewers, Sperling, Klunk, Weiner, & Hampel, 2011). Dagligdags fungering svekkes sett i forhold til tidligere aktivitetsnivå (McKhann et al., 2011). Sensoriske og motoriske vansker kan fremkomme senere i forløpet, sammen med blant annet mer uttalt amnesi, markert eksekutiv dysfunksjon og visuospatiale vansker (Bondi et al., 2008). Atferd- og personlighetsforandringer kan også forekomme. Sannsynlig AD baserer seg på kognitiv svikt i to eller flere domener som går utover daglig fungering i stor grad, og diagnostikk baserer seg på anamnese og komparentopplysninger (Mueller et al., 2005). Sannsynligheten for en sikker diagnose styrkes vesentlig dersom klinisk diagnostikk støttes av patofysiologiske markører for AD (Knopman et al., 2001). Per i dag er sykdommen irreversibel ved korrekt stilt diagnose.

### **1.3.4 Progresjonsrater ved samfunnsbaserte og kliniske studier**

Å følge kohorter fra hukommelsesklinikker gir i noen studier høyere rater av progresjon fra MCI mot demens, rundt 15% per år (Gauthier et al., 2006), mens samfunnsbaserte studier har vist lavere progresjonsrater, 8-10 % årlig (Busse et al., 2006). Mulige årsaker til dette kan være at personer som oppsøker hjelp ved hukommelsesklinikker på grunn av opplevd svikt tenderer mot å ha kommet lenger i en mulig sykdomsprosess enn de som har blitt rekruttert fra samfunnet, der symptomene på kognitiv svikt kan fremtre noe mildere (Petersen, 2003, 2004). Davis og Rockwood (2004) fremhever at ved klinikkbaserte studier er progresjonen mot demens mer uniform mens i samfunnsbaserte studier kan det se ut til at MCI følger et mer ustabilt forløp. En fransk samfunnsbasert studie rapporterte at hele 40% av utvalget diagnostisert med MCI ved baseline gikk tilbake til normal tilstand etter to til tre års oppfølging (Larrieu et al., 2002). De konkluderte med at MCI primært var en god prediktor for utvikling mot AD, men at forløpet kan være ustabilt. Type kriterier anvendt for diagnostisering spiller også en rolle. For eksempel har Petersens kriterier høyere prediktiv verdi for progresjon mot demens enn andre kriterier, kanskje særlig for pasienter med tidlig sannsynlig AD (DeCarli, 2003; Petersen et al., 2001).

MCI-subtype kan også spille en prognostisk rolle. I en svensk samfunnsbasert studie av ikke-demente personer mellom 75 og 95 år fant man at to tredjedeler av pasientene kategorisert som multidomene-MCI progredierte til AD i løpet av en periode på tre år, mens bare halvparten av pasientene kategorisert som aMCI gjorde det samme (Palmer, Bäckman, Winblad, & Fratiglioni, 2008). Nordlund et al. (2010) fant at svikt i flere kognitive domener er assosiert med et mer alvorlig utfall (demens) etter to år. Hessen et al. (2014) fant at dyseksekutive- og amnestiske symptomer kombinert bidro til betydelig økt risiko for utvikling av demens i et utvalg av unge MCI-pasienter. Svikt i flere domener gir altså større risiko for progresjon mot demens ifølge disse studiene.

## **1.4 Parkinsons sykdom**

### **1.4.1 Prevalens**

Etter AD er PD den nest mest utbredte nevrodegenerative sykdommen, og omtrent 1 av 100 over 65 år har PD (Aarsland et al., 2011). I en samfunnsbasert studie fra Storbritannia var insidensraten for Parkinsons sykdom 10.8 tilfeller per 100 000 innbyggere per år (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004). I Norge er i underkant av 10 000 mennesker diagnostisert



med PD (Gustavsson et al., 2011). Prevalens på verdensbasis er ikke kjent, men man forventer at forekomsten av PD vil øke dramatisk de neste 25 årene, da gjennomsnittlig levealder vil øke (Tanner, Brandabur, & Dorsey, 2008).

### 1.4.2 Symptomer og diagnostikk

En PD-diagnose settes på grunnlag av en klinisk vurdering (Jankovic, 2008). Gjennomsnittlig er pasienten rundt 60 år når symptomene først forekommer (Grosset et al., 2009), og motorisk er sykdommen preget av kjernesymptomene bradykinesi (langsomme bevegelser), muskulær rigiditet, hviletremor, og postural ustabilitet. Ikke alle symptomene må være tilstede for å sette diagnosen (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012c). Det finnes to kategorier av PD basert på hvilke motoriske symptomer sykdomsbildet domineres av; PIGD (postural instability and gait difficulty) og TD (tremor-dominant). Mye anvendte kriterier for diagnostikk er UK Brain Bank Criteria (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992), se tabell 2. Skalaen til Hoehn og Yahr (1967) er et anerkjent verktøy for gradering av alvorlighetsgrad bestående av fem stadier (se tabell 3), men også måleskalaen Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) anvendes for vurdering av både motoriske og ikke-motoriske symptomer (Goetz et al., 2007). De vanligste farmakologiske behandlingsalternativene utgjøres av levodopa, dopaminagonister, og monoamin oxidase B inhibitorer. Disse virker imidlertid kun symptomlettende (Grosset et al., 2009)

Tabell 2

#### *UK PD Society Brain Bank kriterier*

- 
1. Bradykinesi og minst 1 av følgende:
    - Muskulær rigiditet
    - 4 til 6 Hz hviletremor
    - Postural instabilitet ikke forårsaket av visuell, vestibulær, cerebellær, eller proprioseptiv dysfunksjon
  2. Ekskludere andre årsaker til parkinsonisme
  3. Minst 3 av følgende støttende (prospektive) kriterier:
    - Unilateral debut
    - Tilstedeværelse av hviletremor
    - Progressivt forløp
    - Vedvarende asymmetri mest framtrædende på side for debut
    - God respons til levodopa (70-100%)
    - Alvorlig levodopa-indusert chorea
    - Respons til levodopa over fem år eller mer
    - Klinisk forløp på 10 år eller mer
- 

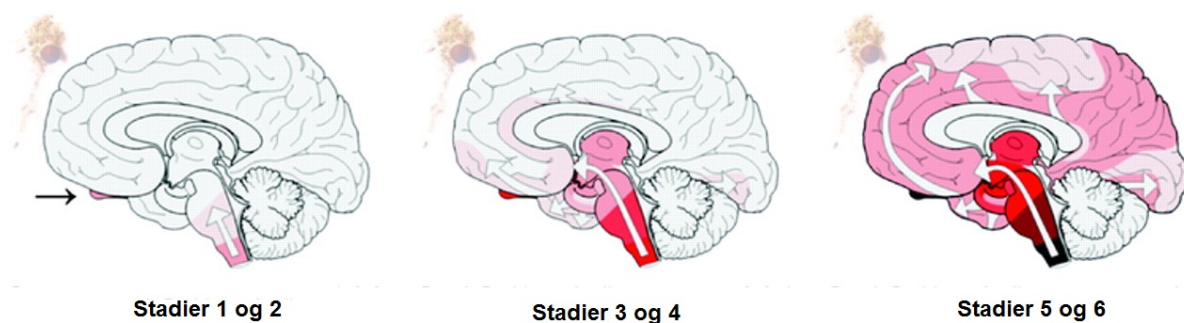
Tabell 3

#### *Hoehn og Yahrs stadier*

- 
- 0 = ingen tegn til sykdom
  - 1.5 = unilateral pluss aksial involvering
  - 1 = unilateral sykdom
  - 2 = bilateral sykdom
  - 3 = mild til moderat bilateral sykdom
  - 4 = alvorlig funksjonsnedsettelse; fortsatt istand til å stå og gå uten assistanse
  - 5 = sengeliggende eller avhengig av rullestol
-

### 1.4.3 Etiologi

I likhet med AD skyldes PD ulike faktorer som genetikk, aldring og miljøfaktorer, og interaksjoner mellom disse (Eichenseer & Goetz, 2013). PD har tradisjonelt blitt kategorisert under subkortikale demenser sammen med lidelser som Huntingtons sykdom og progressiv supranukleær parese (bevegelsesforstyrrelser grunnet dysfunksjon i det ekstrapyramidale system), som særlig involverer subkortikale strukturer som basalgangliene og substantia nigra (Lezak et al., 2012c). På grunn av forstyrrede forbindelser mellom prefrontal korteks og basalgangliene har man senere benyttet begrepet frontal-subkortikal demens om denne gruppen (Stewart, 2006, referert i Poletti et al., 2011, s. 580). AD tilhører i motsetning de kortikale demenser, men skillet mellom subkortikal og kortikal demens er utydelig, siden begge involverer grader av kortikal og subkortikal atrofi i løpet av sykdomsforløpet. Årsaken til sykdomsbildet ved PD er i all hovedsak tap av dopaminerge nevroner i den nigrostriatale banen (Poletti, Emre, & Bonuccelli, 2011). Den nevrale degenerasjonen ved PD er knyttet til omsetning av proteinet alfa-synuklein, som regulerer informasjonsoverføring mellom nevronene (Gjerstad, Fladby, & Andersson, 2013d). Alfa-synuklein hoper seg opp i lewylegemer, cytoplasma, dendritter og aksoner. Braak et al. (2002) har beskrevet seks stadier i den nevropatologiske prosessen, hvor skadene starter i visse avgrensede hjerneområder før de så brer seg utover hjernen i et karakteristisk mønster, se figur 3.



*Figur 3.* Skadene starter i kjerner i hjernestammen, for så å ramme blant annet raphe nuclei og locus coeruleus i stadie 2. Først ved stadie 3 rammes substantia nigra, slik at diagnostiserbare symptomer oppstår. I de siste stadiene rammes stadig større områder av hjernen; først temporal mesokorteks og allokorteks i stadie 4, og ulike deler av neokorteks i stadie 5 og 6. Figuren er modifisert etter Olanow, Stern og Sethi (2009).

### 1.4.4 PD-demens

Skader i ulike hjerneområder og forstyrrelser i neurotransmittersystemer fører til kognitiv og motorisk funksjonssvikt (Grosset et al., 2009) som varierer på en skala fra mild kognitiv svikt til demens (Litvan et al., 2012). Det er økt prevalens av demens blant PD-pasienter da de i

tillegg til å kunne rammes av demens av alle etiologier (for eksempel AD) slik som resten av populasjonen, også svært ofte rammes av demens grunnet sykdomsprosessen knyttet til PD (Emre, 2007). Prevalens av demens ved PD (PDD) varierer mellom 10 og 40% hos PD-pasienter, og øker med alderen (Grosset et al., 2009). Kognitive og atferdsmessige endringer, sammen med endringer i det autonome system og forstyrrelser i søvnregulering, er symptomer på PDD. (Gjerstad, Fladby, & Andersson, 2013b). Det er viktig å skille mellom PDD og lewylegemedemens (Halvorsen & Tysnes, 2007). Ved lewylegemedemens oppstår de kognitive symptomene samtidig med parkinsonistiske symptomer, og hallusinasjoner er vanlig. Ved PD oppstår demens senere i sykdomsforløpet (Gjerstad et al., 2013d).

Kognitivt preges PDD av svikt i eksekutive funksjoner, visuospatiale funksjoner, hukommelse og oppmerksomhet (Bilgic, 2013). Eksekutiv svikt er ofte det mest framtreddende ved PDD, og særlig er evne til planlegging, abstrakt resonnering og mental fleksibilitet affisert. I tillegg kan alle aspekter ved hukommelse være berørt, men profilen er som regel annerledes enn den man ser ved AD.

## **1.5 Parkinson-MCI**

### **1.5.1 Prevalens**

Det er enighet om at kognitiv svikt kan forekomme også ved PD uten demens, men det er ulike oppfatninger av hvilke former for kognitiv svikt som er mest karakteristiske (Whittington, Podd, & Stewart-Williams, 2006, s. 738). Dersom man bruker et adekvat nevropsykologisk testbatteri kan man ifølge Dubois og Pillon (1996) registrere kognitive vansker på et tidlig tidspunkt. Ulike studier og litteraturgjennomganger viser at rundt 25 til 30% av ikke-demente PD-pasienter kan diagnostiseres med PD-MCI (Litvan et al., 2011; Mamikonyan et al., 2009; Tröster, 2011; Aarsland et al., 2010). Som en del av det norske ParkWest-prosjektet fant Aarsland, Brønnick, Larsen, Tysnes og Alves (2009) at nydiagnostiserte, umedisinerte og ikke-deprimerte PD-pasienter hadde dobbel risiko for PD-MCI sammenlignet med kontrollgruppen. Aarsland et al. hevder dette understreker viktigheten av kognitiv svikt som del av det tidlige sykdomsbildet ved PD.

### **1.5.2 Symptomer og diagnostikk**

Kognitiv svikt hos PD-pasienter uten demens er som regel av samme kvalitative art som ved demens, men mindre uttalt (Bilgic, 2013). En nyere studie fra Finland (Karrasch, Laatu,

Martikainen, & Marttila, 2013) så på forskjeller i nevropsykologisk funksjon mellom PD-pasienter med og uten kognitive vansker. Pasientene med kognitiv svikt gjorde det dårligere på hukommelsesoppgaver, eksekutive mål og en visuospatial test sammenlignet med pasienter med normal kognisjon.

### **Eksekutiv funksjon**

Taylor og Saint-Cyr (1995) hevder at PD-pasienter har størst vansker knyttet til eksekutive funksjoner. I litteraturen betegnes denne svikten ofte som et ”dyseksekutivt syndrom” (Kehagia et al., 2010). Mckinlay, Grace, Dalrymple-Alford og Roger (2010) fant at PD-pasienter uten demens gjorde det dårligere kun på enkelte mål av eksekutiv funksjon som inhibisjon og problemløsning. Ifølge Aarsland et al. (2010) er komplekse eksekutive funksjoner i større grad svekket enn enklere oppmerksomhetsfunksjoner hos PD-pasienter med MCI.

### **Hukommelse**

Man har lenge antatt at PD-pasienter har relativt intakt innlæring, men svikt i fri gjenkalling, og at de derfor har god nytte av cues og dermed vil gjøre det bedre på gjenkjenningsoppgaver enn gjenkallingsoppgaver (se f.eks. Breen, 1993). Dette er kjent som retrieval deficit-hypotesen (Brønnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011). Denne oppfatningen har imidlertid blitt utfordret i de siste årene. Mamikonyan et al. (2009) fant at svekket gjenkjenning var nesten like hyppig forekommende som svikt i fri gjenkalling hos ikke-demente PD-pasienter. Whittington et al. (2006) fant at både prospektivt minne, gjenkalling og gjenkjenning var svekket ved PD. Dette gir et mer nyansert bilde av hukommelsessvikt ved PD.

### **Annen kognitiv svikt**

Visuell prosesseringshastighet og oppmerksomhet er funksjoner som svekkes tidlig i sykdomsforløpet ved PD (Parnetti & Calabresi, 2006, s. 77). Problemer knyttet til visuell oppmerksomhet kan tenkes å påvirke grunnleggende sensoriske funksjoner og visuell persepsjon, i tillegg til å forstyrre funksjon på andre kognitive områder. Mckinlay et al. (2010) fant at prosesseringshastighet og visuospatial funksjon var svekket selv når man kontrollerte for eksekutiv funksjon.

Selv om eksekutiv dysfunksjon, hukommelsesvansker og redusert visuospatial funksjon er de mest framtreddende kognitive symptomene hos Parkinsonpasienter uten demens, ser man også redusert funksjon i visse aspekter ved språkproduksjon (Grosset et al., 2009). Svikt kan oppstå både i evne til å forstå og uttrykke seg verbalt, og hypokinetisk dysartri (svekket evne til artikulering grunnet skader i basalgangliene) oppstår hos rundt halvparten av alle PD-pasienter i løpet av sykdomsforløpet. Dette understreker den eksisterende heterogeniteten ved kognitive utfall hos denne pasientgruppen.

### **Kriterier for diagnostikk av PD-MCI**

Ulike kriterier for MCI er blitt benyttet i forskning og diagnostikk på tidlig kognitiv svikt ved PD, og det har derfor vært behov for et felles sett av kriterier (Barone et al., 2011; Tröster, 2011). En "task force" oppnevnt av the Movement Society i USA har hatt dette som mandat (Litvan et al., 2012). Her deles diagnostikk inn i to nivåer. På nivå 1 bygger diagnostikken på "en skala for globale kognitive evner validert for bruk ved PD" (oversatt fra s. 352), eller et forkortet nevropsykologisk batteri hvor man kun bruker én test per kognitivt område, eller tester som dekker færre enn fem kognitive områder. Det må være svekket prestasjon på minst to tester. Relevante kognitive domener å undersøke er oppmerksomhet, arbeidsminne, hukommelse, eksekutive-, språklige- og visuospatiale funksjoner. Nivå 2 krever at det gjøres en full nevropsykologisk utredning med minst to tester for hvert av de fem domene. Det må være svekket ytelse på minst to av testene, enten innenfor samme område eller på to eller flere ulike områder. Svikt operasjonaliseres som skårer 1-2 SD under norm, signifikant nedgang på testing over tid, eller signifikant nedgang fra antatt premorbid nivå. På nivå 2 kan man klassifisere subgruppe (multi- eller singeldomene, og type svikt, for eksempel ePD-MCI dersom den primære svikten er eksekutiv). Andre, men lignende kriterier for PD-MCI er også blitt foreslått, se for eksempel Tröster (2011). Som ved tradisjonell MCI gir også ulike kriterier for PD-MCI varierende prevalenstimer. En nyere studie av Lehrner et al. (2014) viste at prevalens av PD-MCI i et klinisk PD-utvalg varierte fra 58.3% dersom man brukte gjennomsnittlig svekkelse på minst 1.5 SD på alle tester innenfor et kognitivt domene som kriterium til hele 97.5% dersom man brukte svekkelse på minst 1.5 SD på kun én test som kriterium.

### **Ulike subtyper av PD-MCI**

Bruk av ulike kriterier for diagnostikk av PD-MCI vil også ha betydning for prevalenstimer av forskjellige subtyper av MCI, se for eksempel Lehrner et al. (2014).

Flere studier viser at singeldomene non-amnestisk PD-MCI er mer vanlig enn singeldomene amnestisk PD-MCI (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Litvan et al., 2011; Aarsland et al., 2010; Aarsland et al., 2009). Samtidig er singeldomene vanligere enn multidomene PD-MCI, og non-amnestisk PD-MCI vanligere enn amnestisk PD-MCI (Tröster, 2011). Disse funnene antyder at MCI ved PD ikke følger samme mønster som AD-type MCI (AD-MCI), i og med at hyppigst forekommende MCI-subtype er non-amnestisk PD-MCI. Flere studier har tross dette vist at selv om non-amnestisk singeldomene PD-MCI er hyppigst forekommende subtype, er hukommelse det kognitive domenet som oftest er svekket, også når det kontrolleres for eksekutivfunksjon (Sollinger, Goldstein, Lah, Levey, & Factor, 2010; Aarsland et al., 2010).

### **1.5.3 Etiologi ved PD-MCI**

Selv med mye kunnskap om nevrale sykdomsprosesser knyttet til PD vet man foreløpig relativt lite om den spesifikke underliggende nevropatologien ved PD-MCI (Tröster & Aarsland, 2013). Kehagia et al. (2010) oppsummerer litteraturen på det nevrokjemiske grunnlaget for kognitive utfall ved PD og finner at de heterogene funnene knyttet til nevropsykologiske utfall ved PD uten demens kan skyldes de mangfoldige nevrale skadene sykdommen forårsaker, og som i tillegg interagerer med normal aldring. Kehagia et al. mener at hovedårsaken til tidlig kognitiv svikt ved PD, særlig eksekutiv, er et "fronto-striatalt syndrom" forårsaket av skadede dopaminerge nervebaner mellom substantia nigra og striatum i basalgangliene, og som forløper videre til mesokorteks. Dette fører til redusert dopaminerg stimulering av frontallappene, og gir seg til kjenne gjennom svikt i domener som hukommelse, visuospatiale funksjoner og særlig eksekutive funksjoner allerede tidlig i sykdomsforløpet (Kehagia et al., 2010; Poletti et al., 2011). Ekman et al. (2012) gir evidens for dette gjennom sine funn av forstyrrelser i frontostriatale hjernebaner hos PD-pasienter med kognitiv svikt. Petrova, Raycheva, Zhelev og Traykov (2010) fant at pasienter med amnestisk PD-MCI presterte dårligere enn kontroller på nesten alle mål på oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, noe som kan reflektere en fronto-subkortikal dysfunksjon heller enn en frontal patologi. Dette belyser ytterligere at underliggende årsaker for hukommelsesvansker ved PD kan være annerledes enn ved hukommelsesproblemer av kortikal etiologi slik som ved AD.

Det kan tenkes at ubalanse i flere ulike neurotransmittersystemer slik som noradrenerge og cholinerge systemer interagerer og på denne måten fører til kognitive utfall ved PD. Hos noen vil kognitiv svikt være begrenset til eksekutiv svekkelse og hukommelsesvansker, mens det hos andre vil være en opphopning av Lewylegemer som resulterer i store skader subkortikalt og kortikalt og som til slutt fører til demens.

Obduksjon av åtte pasienter som oppfylte kriteriene for PD-MCI antemortem gir også evidens for heterogenitet knyttet til nevropatologi ved PD-MCI (Adler et al., 2010).

Distribusjon av lewylegemer varierte mellom hjernestammen, limbiske områder og neokortikale områder. To av pasientene hadde AD-type nevropatologi, og disse hadde aMCI. Ifølge Adler et al. er trolig lewylegemer i neokorteks og limbiske områder i tillegg til AD histopatologi involvert i PD-MCI, men rollen til lewylegemer i PD-MCI etiologi er fortsatt uklar.

I tillegg til nevrokjemiske endringer er det også strukturelle endringer assosiert med kognitiv svikt ved PD. Beyer, Janvin, Larsen og Aarsland (2007) fant at PD-pasienter med demens eller MCI hadde redusert tetthet i kortikal gråsubstans sammenlignet med kognitivt intakte PD-pasienter. En studie av Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg og Rinne (2004) antyder at også PD-pasienter i tidlige stadier av sykdommen har større grad av cerebral atrofi i hippocampus og prefrontal korteks sammenlignet med friske kontroller. Det ble funnet en klar sammenheng mellom atrofi og svekket kognisjon, mer spesifikt mellom atrofi i prefrontal korteks og forlenget reaksjonstid/oppmerksomhetssvikt, og mellom atrofi i hippocampus og svekket hukommelse.

#### **1.5.4 Progresjon fra PD-MCI til PDD**

Overgangen fra PD-MCI til demens skjer gradvis (Bilgic, 2013), men man vet lite om hvilket mønster den kognitive svikten følger gjennom sykdomsforløpet. Janvin et al. (2006) ønsket å undersøke hvorvidt PD-MCI predikerte utvikling av demens og fant at rundt 60% av pasienter med PD-MCI ble demente i løpet av en fireårsperiode, mot 20% av kognitivt normale PD-pasienter. De konkluderer derfor med at PD-MCI utgjør en tidlig fase av en progredierende kognitiv svikt hos PD-pasienter. Liu et al. (2011) fant at dersom man fulgte PD pasienter med moderat grad av kognitiv svikt ville over halvparten utvikle demens i løpet av en oppfølgingsperiode på to til fem år. Over 40% av PD-pasienter med mild kognitiv svikt

ville utvikle moderat kognitiv svikt i løpet av den samme perioden. Den raskeste svekkelsen kunne man se hos pasienter som var eldre ved sykdomsdebut, og som var i senere faser av sykdommen. Samlet sett viser disse studiene at utviklingen fra normal kognitiv funksjon via PD-MCI til PDD skjer gradvis, og at PD-MCI er en sterk prediktor for utvikling av demens.

### **1.5.5 Faktorer som påvirker utvikling av PD-MCI**

En rekke faktorer som alder, depresjon, motoriske symptomer m.m. er knyttet til høyere risiko for PD-MCI (se Barone et al., 2011, for en oppsummering av disse funnene). Særlig er depresjon en hyppig forekommende del av symptombildet ved PD, og har effekt på både kognisjon og funksjon (Svenningsson & Aarsland, 2013). Prevalensratene for depresjon kan variere fra 2.7% til over 90% hos PD-pasienter (Grosset et al., 2009). Andre komorbide psykiatriske tilstander som angstlidelser, tvangslidelser, psykotiske symptomer og søvnforstyrrelser er vanligere ved PD enn hos friske jevnaldrende og kan tenkes å påvirke kognisjonen (Grosset et al., 2009).

Janvin, Aarsland, Larsen og Hugdahl (2003) fant at senere sykdomsdebut var knyttet til høyere risiko for milde kognitive endringer. Også lengre sykdomsvarighet er assosiert med høyere risiko for PD-MCI (Sollinger et al., 2010). Høyere utdanning kan imidlertid ha en beskyttende effekt mot utvikling av demens ved PD, og en forklaring på dette kan være en mer effektiv benyttelse av hjernens ressurser, jamfør hypotesen om ”kognitiv reserve” (se Poletti et al., 2011, for en oversikt over forskning på området, s. 583-584).

### **1.5.6 Motoriske subgrupper av PD**

Det er knyttet variabilitet også til den kliniske presentasjonen ved PD (Jankovic et al., 1990), og ulikhet i klinisk uttrykk kan reflektere variasjon i underliggende patologi. Jankovic et al. studerte nydiagnostiserte og ubehandlede PD-pasienter og identifiserte to subgrupper av PD; tremordominant (TD) og ”postural instability and gait difficulty” (PIGD). TD karakteriseres av blant annet skjelvninger i armene, hvileskjelvninger i ansiktet, og posturale skjelvninger. PIGD karakteriseres blant annet av tendens til å falle, stivne til, problemer med gange og postural ustabilitet. Man har også funnet forskjeller i biomarkører mellom de to subtypene; hos PIGD-pasienter ser man redusert nivå av A $\beta$  i CSF, mens nivået hos TD-pasienter ikke skiller seg fra det man finner hos friske kontroller (Alves et al., 2013).



Man har funnet at pasienter som i større grad er preget av motoriske symptomer slik som PIGD-pasienter, har større risiko for utvikling av demens (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen, & Aarsland, 2006; Verbaan et al., 2007). Jankovic et al. (1990) viste at "ondartet" PD (PD med markant forverring av PD-symptomer over et kortere tidsintervall) var knyttet til større grad av PIGD og bradykinesi, sammenlignet med "godartet" PD (PD med liten grad av forverring av symptomer over et lengre tidsintervall). Jankovic et al. fant at PIGD-pasienter i større grad preges av depresjon, mindre motivasjon og større funksjonssvekkelser i hverdagen. Det var imidlertid ingen forskjeller i nevropsykologiske testresultater mellom gruppene, noe Jankovic og kolleger antyder at det ikke er en sammenheng mellom motoriske og kognitive endringer ved PD. I motsetning til dette fant Verbaan et al. (2007) at pasienter med TD presterte bedre kognitivt enn PIGD-pasienter, og en studie av Sollinger et al. (2010) rapporterte at PIGD var assosiert med hyppigere forekomst av PD-MCI. En studie av Lyros, Messinis og Papathanasopoulos (2008) antyder at ulike subgrupper av motorisk svekkelse ved PD er knyttet til ulike kognitive profiler heller enn ulik grad av kognitiv svikt. Lyros et al. fant at PIGD subtype særlig presterer dårligere enn friske kontroller når det gjaldt psykomotorisk hastighet og kognitiv fleksibilitet (set shifting), mens TD-subtype særlig var knyttet til svekket verbal innlæring og visuospatial persepsjon sammenlignet med kontroller.

## **1.6 Sammenligning av kognitive karakteristikk ved MCI<sup>2</sup> og PD-MCI**

De første kognitive endringene hos personer med AD er vanligvis vansker med innlæring og hukommelse for ny informasjon. Svekket episodisk hukommelse er et typisk utfall ved MCI, og hukommelsessvikt er hyppigst rapportert symptom ved begynnende mild kognitiv svikt. Andre kognitive domener er affisert i mildere grad. Ved PD uten demens er de kognitive utfallene like som ved PDD, men i mindre omfang. Eksekutive og visuospatiale funksjoner i tillegg til hukommelse er ofte affiserte domener, men det har tradisjonelt vært en oppfatning av at det dyseksekutive syndrom som regel er mest framtrædende. Hildebrandt et al. (2013) er så vidt vi kjenner til den eneste studien som direkte sammenligner aMCI og PD-MCI pasienter. Mens PD-MCI-pasienter særlig hadde svekket oppmerksomhet og visuokonstruktive evner, var aMCI som ventet preget av svekket episodisk hukommelse. Det ser ut til at forskjellene i nevropsykologisk funksjon mellom gruppene blir mindre spesifikke

---

<sup>2</sup> Ved bruk av begrepet MCI i dette avsnittet legges det til grunn MCI primært relatert til AD-etologi

i de mer fremskredne sykdomsstadiene (AD og PD), med svikt i språkfunksjoner, oppmerksomhet og visuospatiale funksjoner hos begge sykdomsgrupper.

## **1.7 Utledning av hypoteser**

### **1.7.1 Problemstilling**

Tidlig kognitiv svikt ved PD er et relativt nytt forskningsfelt, og PD-MCI er fortsatt et begrep under utvikling. Begrensede konsensuskriterier og diagnostikk av tradisjonell MCI og PD-MCI har vært en utfordring både når det gjelder prevalensestimater og ved sammenligning av studier der ulike kriterier er lagt til grunn. Vi kjenner ikke til tidligere studier som har undersøkt kognitiv funksjon hos nydiagnostiserte, umedisinerte PD-pasienter, og sammenlignet denne gruppen med en etiologisk blandet MCI-gruppe (inklusive prodromal AD). Denne oppgaven tar sikte på å undersøke følgende hovedproblemstillinger: (1) Et overordnet mål er å undersøke hva som kjennetegner nevropsykologisk profil hos ikke-demente PD-pasienter, og i hvilken grad PD-MCI kan være et meningsfullt begrep i denne sammenhengen. (2) Dernest ønsker vi å undersøke hvorvidt nevropsykologisk profil ved nydiagnostisert, umedisinert PD uten demens skiller seg fra en typisk MCI-profil. (3) Videre vil prevalensen av MCI og ulike MCI-subgrupper som aMCI, eMCI og multidomene-MCI i de to kliniske utvalgene undersøkes basert på to nevropsykologiske kriterier. Dette gjøres både for å sammenligne forekomst av MCI og fordeling på ulike subgrupper av kognitiv svikt mellom de to gruppene, men også for å studere i hvilken grad forskjellige cut-off gir ulik forekomst av MCI og fordeling på MCI-subgruppenivå. Det vil også undersøkes hvorvidt ulike cut-off påvirker MCI-klassifisering forskjellig i de to kliniske gruppene. Basert på tidligere praksis og eksperimentelle tilnærminger vil effekten av å benytte kriterier som T-skåre 37 og 43 undersøkes. T-skåre 43 er inspirert av begrepet EMCI fra ADNI-studien, mens bruken av T-skåre 37 som cut-off har blitt benyttet i flere studier (f.eks. Alladi et al., 2006; Grambaite, Selnes, et al., 2011; Hessen et al., 2014). (4) Avslutningsvis vil det undersøkes hvorvidt ulike motoriske undergrupper av PD (PIGD og TD) har sammenheng med nevropsykologisk funksjon.

### **1.7.2 Hypoteser**

På bakgrunn av gjennomgått litteratur forventes kognitive utfall hos begge kliniske grupper sammenlignet med friske kontroller i form av hukommelsesvansker og svikt i eksekutive funksjoner. En cut-off-verdi på T=43 vil gi en større sensitivitet og gi en større andel

pasienter med MCI sammenlignet med en cut-off på T=37. Ved sammenligning av de kliniske gruppene forventes det at hukommelsesvansker vil være mer fremtredende hos MCI-pasientene, mens PD-pasientene i større grad vil ha svikt i eksekutiv funksjon. Det forventes å være en større andel pasienter med eMCI i PD-utvalget, mens det i AD-MCI utvalget vil være flere med aMCI. Det vil være større forekomst av multidoromene MCI i MCI-gruppen, mens det i PD-gruppen vil være overvekt av pasienter med singeldomene MCI. Det forventes også at PIGD-pasienter generelt vil være mer kognitivt svekket enn TD-pasienter.

## **2 Metode**

Denne studien er en del av et større prosjekt om risikofaktorer for utvikling av demens som gjennomføres ved Akershus Universitetssykehus (Ahus). Datamaterialet består av både nevropsykologiske og biologiske variabler for de kliniske gruppene, mens det kun er nevropsykologiske variabler for kontrollgruppen. Rekrutteringen av MCI-utvalget har i all hovedsak foregått ved henvisning til hukommelsesklinikken ved Ahus. Noen pasienter har også blitt rekruttert gjennom avisoppslag. PD-gruppen har blitt henvist til nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet for diagnostisk avklaring og derfra blitt rekruttert til forskningsprosjektet. De ulike gruppene har blitt undersøkt i tidsperioden 2006 til 2013. Forskningsprosjektet er i sin helhet godkjent av regional etisk komité (REK) og deltakerne har samtykket til at testresultater kan benyttes i forskning tilknyttet prosjektet.

### **2.1 Utvalg**

#### **2.1.1 MCI-utvalget**

MCI-utvalget består av 75 personer diagnostisert med mild kognitiv svikt. For å bli definert som MCI ble det stilt krav om subjektiv kognitiv svikt av minst seks måneders varighet samt objektivisering av slike plager. Dette ble operasjonalisert som Mini Mental State Examination-skåre på 25 eller høyere (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), ingen eller lite funksjonelle problemer i hverdagen og en Global Deterioration Scale (GDS) skåre på 3 (Grambaite, Reinvang, et al., 2011; Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982). GDS-skåren var basert på klinisk intervju og screening-tester. Det kliniske intervjuet omfattet bruk av Clinical Dementia Rating Scale (CDR; Morris, 1993) med pasienten og komparentopplysninger. Screeningstestene inkluderte mål på hukommelse, desorientering, abstrakt tenkning, visuospatial evne, språk, sensorisk og visuell agnosi og apraksi fra

Stepwise Comparative Status Analysis (STEP; Edman, Mahnfeldt, & Wallin, 2001; Wallin et al., 1996). I tillegg ble det benyttet I-Flex intervju for eksekutive symptomer, inkludert screening av ordflyt, Bokstav-tall-sekvensiering og interferens (Royall, Mahurin, & Gray, 1992) samt kognitiv screening med Neurobehavioral Cognitive Status Examination (Cognistat; Kiernan, Mueller, Langston, & Van Dyke, 1987). Eksklusjonskriteriene bestod av fravær av psykisk eller somatisk sykdom, tidligere hodeskader, pågående rusmisbruk eller demens.

MCI-utvalget i vår studie har sannsynligvis blandet etiologi. Utvalget er trolig en undergruppe med prodromal AD, men heterogenitet i etiologi ved MCI-tilstander kan som nevnt medføre ulike demenstilstander og ikke bare AD-type demens (Petersen, 2004). Disse pasientene må derfor følges over tid for å sikkert kunne vite om de vil utvikle AD.

### **2.1.2 PD-utvalget**

Den andre kliniske gruppen består av 38 personer med PD. Disse er nydiagnostiserte, umedisinerte og med en sykdomsvarighet under fem år. Utvalget har gjennomgått nevrologisk undersøkelse og blitt diagnostisert basert på tre av fire kriterier: asymmetrisk sykdomsdebut, rigiditet, bradykinesi og hviletremor (for nærmere beskrivelse, se Gelb, Oliver, & Gilman, 1999). Eksklusjonskriterier for PD-gruppen var like som ved MCI-utvalget; fravær av demens, psykisk eller somatisk lidelse som bedre kan forklare PD-symptomene.

### **2.1.3 Kontrollutvalget**

Kontrollgruppen på 50 personer består av pårørende til deltakere i begge de kliniske utvalgene og ortopediske pasienter som har vært til undersøkelse og behandling på bakgrunn av skader som beinbrudd o.l. Disse har normal kognitiv funksjon. Dette ble definert som MMS-skåre over 27 (Folstein et al., 1975) og nevropsykologisk funksjon som ikke gir indikasjon på MCI. Normal nevropsykologisk funksjon ble definert på bakgrunn av testskårer innen det normale variasjonsområdet eller bedre (T skåre > 40) (Heaton et al., 2004) på testene TMT-B (Reitan & Wolfson, 1985), COWA (FAS) (Benton, Hamsher, & Sivan, 1989), RAVLT umiddelbar og utsatt gjenkalling (Rey, 1964; Schmidt, 1996). Deltakerne i kontrollgruppen hadde ingen nevrologisk eller psykisk sykdom, og brukte ikke medikamenter som affiserer hjernens funksjoner.

## 2.2 Prosedyre

Alle gruppene er undersøkt med et nevropsykologisk testbatteri. Det er i tillegg hentet inn biologiske markører for PD- og MCI-utvalget. Markørene består av tau- og A $\beta$ -proteiner, genetiske data (APOE4) og strukturell MR (for nærmere beskrivelse av prosedyre, se Stenset et al., 2009). De biologiske tilleggsdataene benyttes ikke i denne delen av studien. De kliniske gruppene ble sammenlignet med kontrollpersoner med normal kognitiv funksjon.

### 2.2.1 Prosedyre for subgruppering av PD- og MCI-gruppen

Subgruppering av MCI ble foretatt på bakgrunn av utvalgte tester. Hukommelsestestene omfattet RAVLT utsatt gjenkalling, Logisk hukommelse 2 og RCFT utsatt gjenkjenning. Testene COWA (verbal ordflyt), TMT-B (delt oppmerksomhet) og Stroop Color Word (responsinhibisjon) (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001a; Stroop, 1935) ble benyttet som mål på eksekutiv funksjon. Seks personer fra MCI-utvalget og en person fra PD-utvalget ble ekskludert fra analysene ved subgruppering fordi de ikke var testet med alle testene som er nødvendig for å utføre klassifiseringen.

To ulike cut-off-kriterier ble undersøkt, henholdsvis T-skåre 37 og T-skåre 43.

Nevropsykologisk basert MCI for begge kriterier forutsatte at en av tre tester i hvert domene (eksekutiv eller hukommelse) må tilsvare cut-off eller svakere. Deltakerne ble kategorisert som normalt kognitivt fungerende (no-MCI), singeldomene amnestisk-MCI (aMCI), singeldomene eksekutiv-MCI (eMCI) eller multidomene-MCI. Samtidig ble det beregnet antall deltakere som oppfylte kriteriene for MCI uavhengig av subgruppe, kalt total MCI. Ved singeldomene MCI var det et krav om at en av tre tester hadde en T-skåre på 37/43 eller under i det aktuelle domenet. Kravet ved multidomene-MCI var T-skåre lik eller under henholdsvis 37/43 på minst en test i hvert av de to domenene.

### 2.2.2 Prosedyre for motorisk subgruppering

PD-gruppen ble delt inn i underkategoriene PIGD eller TD på bakgrunn av en kortversjon av spørreskjemaet UPDRS del-III <sup>3</sup>(Goetz et al., 2007). Prosedyren er basert på arbeidene til Jankovic et al. (1990) og Factor et al. (2011). Klassifisering i PIGD-gruppen tok utgangspunkt i spørsmål som omhandlet gange/balanse (gait). I originalversjonen tilsvarer dette spørsmålene 27-31 (falle, "freezing", historie med gangvansker, gange og postural

---

<sup>3</sup> Se appendix 2.

ustabilitet ved undersøkelse), mens i kortversjonen er dette spørsmålene 10-14 (reise seg fra stol, positur, gange, postural stabilitet, kroppslig bradykinesi og hypokinesi), i likhet med Factors inndeling. TD-gruppen ble klassifisert på bakgrunn av to av tre tremorspørsmål benyttet i kortversjonen; spørsmål 2 ”hviletremor” og 3 ”ansiktsuttrykk”.

Basert på Jankovic sin utregning for klassifisering og Factor sin inndeling i PIGD ble formelen utledet slik:

$$\frac{(mean\ tremor/(2/3))}{mean\ PIGD}$$

Det å benytte kortversjonen av UPDRS i stedet for originalversjonen førte til at flere mål på PIGD ble inkludert i den modifiserte formelen sammenlignet med den opprinnelige formelen. Kalkulert skåre ut fra formelen ble så benyttet til klassifisering. Skåre lik 1 eller under tilsvarte en klassifisering i PIGD, mens en skåre lik 1.5 eller over tilsvarte TD (Jankovic et al., 1990).

### **Subgruppering i MCI-kategorier**

Det neste steget etter klassifisering i PIGD- og TD-grupper var å undersøke hvorvidt disse motoriske undergruppene av PD skilte seg ved subgruppering i MCI-kategorier. Dette ble gjort på samme måte som ved de overordnede kliniske gruppene, men kun cut-off på T-skåre 37 ble undersøkt, da T-skåre 43 anses som en eksperimentell betingelse mer direkte knyttet til AD-MCI-forskning på EMCI.

## **2.3 Måleinstrumenter**

### **2.3.1 Mini-Mental State Examination (MMSE)**

Mini-Mental State Examination (MMSE) er en kortfattet screening-undersøkelse beregnet på å undersøke global kognitiv funksjon og består av enkle oppgaver innenfor hukommelse, oppmerksomhet, språk, praktiske oppgaver og konstruksjon av figurer (Folstein et al., 1975). MMSE gir kun en totalskåre, og ikke indeksskårer for de ulike kognitive domenene. Maks skåre på undersøkelsen er 30, der 28-30 regnes som normalt, skåre på 27 eller under regnes som svakere og en skåre på 25 eller under kan indikere kognitiv svikt. Skårer man 24 eller dårligere kan dette indikere demens (Crum, Anthony, Bassett, & Folstein, 1993). Reliabilitet og validitet har blitt dokumentert ved bruk av screeningverktøyet på 63 normale personer og på 206 pasienter med blant annet demenssymptomer, personlighetsforstyrrelser, affektive

lidelser, mani og schizofreni (Folstein et al., 1975). I et utvalg sykehuspasienter var sensitivitet- og spesifisitetsraten på henholdsvis 87 og 82% ved korrekt identifisering av demens og delirium ved bruk av cut-off 23/24 (Anthony, LeResche, Niaz, Von Korff, & Folstein, 1982; Tombaugh & McIntyre, 1992).

### **2.3.2 Global Deterioration Scale (GDS)**

Global Deterioration Scale ble utarbeidet av Reisberg et al. (1982) og beskriver syv globale stadier fra normalfunksjon til alvorlig demens. GDS 1 indikerer normal funksjon, GDS 2 indikerer subjektive kognitive plager mens GDS 3 angir lett kognitiv svikt (MCI), fastsatt gjennom klinisk intervju og informasjon om kognitiv funksjon i dagliglivet. Verken GDS 2 eller 3 er assosiert med kognitiv svikt i hverdagen. Ved GDS 4 har man en uttalt kognitiv svikt i hverdagen og ved GDS 5 vil man trenge mye hjelp fra andre. GDS 6 og 7 beskriver økende alvorlig kognitiv svikt der personen ikke kan klare seg på egenhånd og krever kontinuerlig assistanse (Reisberg et al., 1982). GDS 4 og høyere er forenelig med demens. Flicker, Ferris og Reisberg (1991) fant at tilstanden til en stor andel av personer karakterisert med GDS 3 forverrer seg i løpet av et intervall på to år eller lenger. Samtidig finner man også at tilstanden til mange fra denne gruppen forblir uendret over flere år (Auer & Reisberg, 1997). Betegnelsen GDS3-MCI benyttes på den rene MCI-gruppen i resultat- og diskusjonsdelen. Dette gjøres for at det skal fremgå klart hvilken gruppe det refereres til ved sammenligning av de kliniske utvalgene og ved subgruppering.

### **2.3.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

UPDRS er det mest brukte utredningsverktøyet ved mistanke om PD (Fahn, 1986; Goetz et al., 2007). Skjemaet består av fire ulike deler som undersøker non-motoriske (1) og motoriske (2) erfaringer i hverdagen, motorisk undersøkelse (3) og motoriske komplikasjoner (4). Kun en forkortet og modifisert del III av utredningsverktøyet har blitt benyttet i denne sammenheng, basert på Factor et al. (2011) sin klassifisering. Skåre på hvert item kalkuleres fra 0 (ingen symptomer) til 4 (mest alvorlige symptomer eller tegn) og ulike spørsmål har ulik verdi, for eksempel ved undersøkelse av tremor der skåre fra 0-4 kan gis på både ansikt, lepper, hake, armer og bein. Skåre på UPDRS kan være avhengig av svingende symptomer. For eksempel kan dagsform og tid på døgnet ha innvirkning på rapportering (Lege A. L. Stav, Nevrologisk avdeling, Ahus, personlig kommunikasjon 22.8.14).

Den reviderte versjonen utformet av Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) legger mer vekt på vurdering av milde avvik enn originalversjonen gjorde (Goetz et al., 2007). En større studie av psykometriske egenskaper ved MDS-UPDRS rapporterte at skjemaet korrelerer godt med originalversjonen og at intern konsistens for hele skjemaet og dets ulike deler er høy (Goetz et al., 2008). Skjemaet anses som et reliabelt og valid verktøy for vurdering av PD.

## 2.4 Nevropsykologisk undersøkelse

Gruppene har blitt undersøkt ved bruk av standard tester som gir mål på generelt kognitivt evnenivå, hukommelse, språk, og eksekutiv fungering. Den nevropsykologiske testingen ble gjennomført av psykologer og en psykiatrisk sykepleier med testopplæring. Det tas utgangspunkt i domenene hukommelse og eksekutiv funksjon, og testene som har vært aktuelle for denne studien følger under.

Tabell 4

*Oversikt over benyttede tester*

Tester	Kontrollgruppe	Kliniske grupper
RAVLT	+	+
RCFT utsatt gjenkalling	-	+
STROOP	+	+
TMT-B	+	+
FAS	+	+
Bokstav-tallsekvensiering	+	+
WASI (ordforståelse, matriser)	-	+
WMS Logisk Hukommelse 2	-	+

### 2.4.1 Hukommelsesmål

#### Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) er en listelæringsoppgave bestående av 15 ikke-relaterte ord som presenteres fem ganger i samme rekkefølge (Liste A) (Rey, 1964; Schmidt, 1996). Testpersonen instrueres til fritt å gjenta så mange ord som mulig hver gang. Etter fem forsøk følger et læringsforsøk for en ny liste (liste B). Umiddelbart etter liste B bes testpersonen om å gjenkalle liste A (umiddelbar gjenkalling). Etter 30 minutter bes



testpersonen igjen om å gjenkalle liste A (utsatt gjenkalling). Deretter følger en gjenkjenningsbetingelse for ordene fra liste A. RAVLT har god test-retest reliabilitet som vist gjennom flere studier, se for eksempel Uchiyama et al. (1995). Schmidt (1996) beskriver omfattende evidens som taler for at RAVLT har god validitet, blant annet er testen sensitiv for ulike nevrologiske sykdommer.

### **Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R): Logisk hukommelse I og II**

Logisk hukommelse fra Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) måler umiddelbar fri gjenkalling og utsatt gjenkalling 30 minutter etter at to uavhengige historier er blitt lest opp for pasienten (Wechsler, 1987). Skåren på umiddelbar gjenkalling (Logisk hukommelse 1) og utsatt gjenkalling (Logisk hukommelse 2) er basert på antall informasjonsledd som gjenkalles (maks 25 poeng for hver betingelse). Det kreves aspekter av verbal organisering for å gjenta historiene og gi utfyllende responser (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012b). Testen er sensitiv for hukommelsesvansker og gradvis progrediering mot demens i voksen alder. Den er blant annet en kriterietest for aMCI i ADNI-studien (ADNI, 2010, Wechsler, 1987). I denne studien benyttes kun Logisk hukommelse 2.

### **Rey Complex Figure Test (RCFT)**

Rey Complex Figure Test (RCFT) er en sammensatt oppgave som gir mål på visuospatial funksjon og visuell hukommelse (Meyers & Meyers, 1995; Rey, 1964). Visuospatial funksjon måles ut fra figurkopiering, men benyttes ikke i denne studien da det ikke er materiale på kontrollene og at normering ved kopidelen kun angir omtrentlige estimater som vanskelig lar seg omgjøre til T-skårer. Hukommelsesmålene omfatter umiddelbar gjenkalling etter tre minutter og utsatt gjenkalling etter 30 minutter. I tillegg finnes også en gjenkjenningsbetingelse som ikke er benyttet i denne studien. Testens reliabilitet ble undersøkt i et utvalg normale personer som ble testet ved to tidspunkt der det var høy konsistens mellom psykometrisk og klinisk reliabilitet (Delaney, Prevey, Cramer, & Mattson, 1992, i Spreen & Strauss, 1998). RCFT er sensitiv til mild nevropsykologisk svikt hos kliniske populasjoner (Lezak et al., 2012b).

## **2.4.2 Eksekutive mål**

### **Stroop Color Word**

Stroop-testen måler selektiv oppmerksomhet og kognitiv fleksibilitet (Spreen & Strauss, 1998; Stroop, 1935). Testen finnes i mange ulike utgaver. I denne studien benyttes versjonen som inngår i D-KEFS-batteriet (Delis Kaplan Executive Functions System; Delis et al., 2001a). Versjonen har fire betingelser. Betingelse 1 innebærer lesing av ord trykket med svart blekk, mens ved betingelse 2 benevnes fargen på firkanter i ulike farger. Betingelse 3 innebærer inkongruens mellom fargenavnet og blekket slik at man skal fortelle fargen på ordet og ikke lese ordet. Det medfører som regel saktere prosessering av stimuli, derav en farge-ord interferenseffekt (Spreen & Strauss, 1998). D-KEFS-batteriet benytter også en fjerde betingelse der man skal veksle mellom å si fargen på ordet og lese ordet når det står inne i en tekstboks. Betingelse 3 og 4 stiller særlig krav til inhibitorisk kontroll og fokusert oppmerksomhet under tidspress. Stroop-testen har tilfredsstillende reliabilitet ifølge flere studier (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001b; Franzen, Tishelman, Sharp, & Friedman, 1987; Spreen & Strauss, 1998). I denne studien rapporteres kun resultater ved Stroop 3 Color Word, da betingelse 3 og 4 korrelerer høyt med hverandre (.57 til .63) (Delis et al., 2001b).

### **Controlled Oral Word Association (COWA), versjon FAS ordflyt**

Ordflyttester har blitt utviklet for å få tilgang til eksekutive aspekter ved verbal atferd som for eksempel evnen til å tenke fleksibelt (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012a). FAS ordflyt baserer seg på at man skal si så mange ord man kan komme på i løpet av ett minutt på bokstavene f, a og s. Unntak er ord på gitt bokstav som er egennavn, tallnavn og bøyninger av det samme ordet (Benton et al., 1989). Antall ord fra hvert forsøk legges sammen til en totalskåre. Ross et al. (2007) vektlegger at testen krever en undertrykking av en vanlig habituell respons, i likhet med Stroop-testen. Ved retesting av eldre et år senere ble reliabilitetskoeffisienten rapportert til å være .70 der hver av bokstavene var henholdsvis .7 for F, .6 for A og .7 for S (Snow et al. 1988, sitert i Spreen & Strauss, 1998, s. 449). Flere studier har undersøkt samtidig (concurrent) validitet som indikerer at ordflyttester med bokstaver istedenfor kategori har bedre validitet (Coelho, 1984, sitert i Spreen & Strauss, 1998, s. 449).

### **Trail Making Test A og B**

Trail Making test består av del A og B, og setter krav til kompleks visuell skanning, delt oppmerksomhet og kognitiv fleksibilitet (Lezak et al., 2012a; Reitan & Wolfson, 1985).

Testpersonen skal i del A trekke en kontinuerlig linje mellom tall på et ark i stigende rekkefølge så raskt som mulig uten å gjøre feil. I del B skal linjen trekkes mellom annenhver tall og bokstav, fortsatt i stigende rekkefølge. Del B stiller større krav til delt oppmerksomhet enn del A. Deltestene inneholder også en motorisk komponent da håndhurtighet kan være viktig for prestasjon (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012e). Crowe (1998) har funnet at hastighet på del B korrelerer med hastighet på del A og at prestasjon på del B er avhengig av arbeidsminnet. Interrater-reliabilitet har blitt rapportert til å være .94 for del A og .90 for del B (Fals-Stewart, 1992). Validering av TMT har ofte benyttet kliniske utvalg, noe Sanchez-Cubillo et al. (2009) hevder kan gi ulike resultater i forskjellige studier. For eksempel kan bruk av kompensatoriske strategier underestimeres og faktisk kognitiv svikt overestimeres ved bruk av kliniske grupper som valideringsgrunnlag. I denne studien brukes kun del B.

### **Bokstav-tallsekvensiering (WAIS-III)**

Bokstav-tallsekvensiering er en deltest fra Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1997) som måler arbeidsminnekapasitet og oppmerksomhet (Crowe, 2000). Oppgaven består av både tall og bokstaver som testpersonen får lest opp og som skal gjentas i stigende rekkefølge med tall først og så bokstaver. Vanskelighetsgraden øker med lengden på rekkene (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012d). Dette krever at testpersonen holder enhetene i minnet lenge nok til å sortere dem etter de gitte instruksene. Deltesten er mer kompleks enn tallspennoppgaver og har blitt utviklet for å være et mer sensitivt mål på oppmerksomhetsvansker (Wechsler, 1997). WAIS-III batteriet har generelt god validitet og reliabilitet.

## **2.4.3 IQ-mål - evnenivå**

### **Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)**

WASI er en kortversjon av WAIS-batteriet som gir grunnlag for beregning av fullskala-, verbal- og utførings-IQ (Lezak et al., 2012d; Wechsler, 1999). Deltestene som inngår i batteriet er Ordforståelse, Likheter, Terningmønster og Matriser. For å få et kortfattet estimat på evnenivå har de kliniske gruppene blitt testet med kun Ordforståelse og Matriser, som sammen utgjør Fullskala-IQ2 (FSIQ-2). Ved Ordforståelse skal testpersonen forklare

betydningen av ulike ord, mens ved Matriser er oppgaven å resonnerer seg fram til hvilket alternativ som passer inn i et bilde bestående av tre tilhørende deler. Matriser setter krav til logisk tenkning, spatial- og simultan prosessering, og perseptuell organisering. Ordforståelse måler generell verbal kunnskap og har i likhet med informasjon fra WAIS-III (Wechsler, 1997) høy test-retest reliabilitet (Lezak et al., 2012d). WAIS-III fullskala-IQ korrelerer med WASI fullskala-IQ (.92) og med WASI fullskala-IQ2 (.87) i normale utvalg (Axelrod, 2002). Deltestene har god målingsvaliditet.

## **2.5 Normative data**

RAVLT ble skåret basert på normer utarbeidet av Schmidt (1996). For skåring av RCFT ble manualen til Meyers og Meyers (1995) benyttet. Stroop ble skåret basert på normgrunnlaget i D-KEFS-batteriet (Delis et al., 2001a). De tre førstnevnte testene er kun aldersnormerte. Testene TMT-B og COWA (FAS) ble skåret ut med demografiske variabler som tar hensyn til kjønn, alder og utdanning (Heaton et al., 2004). Bokstav-tallsekvensiering fra WAIS-III, Logisk hukommelse 2 fra WMS-R og ovennevnte deltester fra WASI har blitt skåret ut fra de respektive Wechsler-manualer med aldersnormer (Wechsler, 1987, 1997, 1999).

## **2.6 Statistiske analyser**

Statistikkprogrammet IBM SPSS Statistics versjon 21 og 22 er blitt benyttet til statistiske analyser. Alle analyser ble utført T-skårenivå. Ved sammenligning av alle tre gruppene ble det benyttet enveis mellomgruppe ANOVA. Ved sammenligning av kun de kliniske gruppene har independent samples t-test blitt benyttet. Subgruppering av gruppene har blitt utført ved bruk av deskriptiv statistikk. Chi-square ble benyttet for å undersøke kjønnsfordeling og kjønnsforskjeller mellom de ulike gruppene og innad i hver gruppe, og for sammenligning av ulike cut-off. Ved sammenligning av kontroller, PIGD- og TD-pasienter ble det gjort ANOVA for å utelukke signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til alder. For å kontrollere for forskjeller i sykdomsvarighet mellom de motoriske subgruppene ble det gjort en t-test. Ved sammenligning av kontroller og de motoriske gruppene ble det utført ANOVA. På grunn av svært liten *N* i kontrollgruppen for testene Logisk hukommelse 2 og RCFT utsatt gjenkalling, ble det gjort t-test for å sammenligne kun de motoriske subgruppene. Effektstørrelser for ANOVA og t-tester har blitt kalkulert for hånd. Effektstørrelser for chi-square-analyser er enten kalkulert av SPSS eller ved bruk av online-kalkulator (Lowry, 2014). Det ble vurdert å se bort fra Levenes test for homogenitet, da litteraturen på

reliabiliteten til Levenes ved ANOVA er sprikende (se for eksempel Field, 2013; Zimmerman, 2004).

### 2.6.1 Normering og kjønn

Det ble gjort en ANCOVA for å undersøke eventuelle effekter av kjønn som en preliminær analyse. Da det ikke ble funnet signifikante effekter for noen av testene kontrollert for kjønn på T-skårenivå ble det vurdert at ANOVA kan benyttes.

## 3 Resultater

### 3.1 Beskrivelse av utvalgene

Tabell 5

#### *Demografiske variabler*

Deskriptive variabler	Kontroller N=50 (SD, range)	PD-pasienter N=38 (SD, range)	GDS3-MCI N=75 (SD, range)	F-verdier (df)	Post hoc p-verdi (tukey)
Alder	63.1 (9.3, 40-81)	64.3 (6.9, 47-75)	61.0 (7.6, 43-77)	2.256 (2,160)	1 vs. 2= .767 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= .357 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3= .113 <sup>n.s.</sup>
Utdanning	12.7 (2.9, 7-18)	12.7 (2.8, 7-18)	12.2 (3.0, 7-19)	.579 (2,160)	1 vs. 2= .999 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= .635 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3= .660 <sup>n.s.</sup>
MMSE	29.5 (0.6, 28-30)	28.9 (1.1, 26-30)	27.8 (1.3, 25-30)	34.7 (2,151)	1 vs. 2= .069 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= .000** 2 vs. 3= .000**

\*= $p < .05$ , \*\*= $p < .01$ , <sup>n.s.</sup>=non-significant

1= kontroller, 2= PD, 3= GDS3-MCI

Totalt ble 163 pasienter inkludert i analysene, hvorav 113 kliniske pasienter og 50 kontrollpersoner. Av tabell 5 framgår det at gruppene er godt matchet for demografiske variabler. En enveis mellomgruppe ANOVA viste at det var en statistisk signifikant forskjell mellom de tre gruppene i gjennomsnittlig skåre på MMSE. Post hoc-sammenligninger (Tukey HSD) viste at GDS3-MCI-gruppen hadde en signifikant lavere MMSE-skåre

sammenlignet med både PD-gruppen og kontrollgruppen. Effektstørrelsen var stor<sup>4</sup> (eta squared=.31). Denne forskjellen var imidlertid forventet som følge av utvalgsprosedyren.

En chi-square test viste at det var en signifikant større andel menn i PD-utvalget sammenlignet med kontrollutvalget ( $\chi^2(2)=9.2, p=.010$ ), se tabell 6. Effektstørrelsen var av moderat størrelse<sup>5</sup> (Cramers V=.24). Selv om gruppene som studeres ikke er like med hensyn til kjønnsfordeling, ansees det som unødvendig å korrigere for kjønn, se metodedel for begrunnelse. Med unntak av gjennomsnittlig skåre på MMSE og kjønnsfordeling var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Tabell 6

### *Kjønnsfordeling*

	PD		GDS3-MCI		Kontroller	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Menn	25a	65.8	40a,b	53.3	<b>17b*</b>	34.0
Kvinner	13a	34.2	35a,b	46.7	<b>33b*</b>	66.0

\*Verdier på samme rad med ulik bokstav er signifikant forskjellig på  $p<.05$ -nivå. For eksempel betegnes andelen menn i PD-utvalget og kontrollutvalget med henholdsvis a og b, noe som tilsier statistisk signifikans. GDS3-MCI utvalget deler bokstav med begge de andre utvalgene og er dermed ikke statistisk signifikant.

## 3.2 Kliniske utvalg vs. kontrollgruppe

De kliniske gruppenes nevropsykologiske testresultater ble sammenlignet med kontrollutvalget, se tabell 7. Kontrollutvalget oppnådde testresultater sentralt i normalområdet med T-skårer rett i overkant av 50 på nesten alle testene. Et unntak var RAVLT gjenkjenning hvor kontrollutvalget som gruppe hadde en T-skåre på 43.2. PD-pasientene presterte nær gjennomsnittet ( $T=50$ ) på alle hukommelsestester, og på eksekutive tester som Stroop 3 og Bokstav-tall-sekvensiering. På TMT-B fikk PD-pasientene i gjennomsnitt en T-skåre på 39.8 og på FAS en gjennomsnittlig T-skåre på 47.1. GDS3-MCI-pasientene presterte mellom 0.5 og 1 SD under gjennomsnittet på alle tester, med unntak av FAS hvor de hadde en T-skåre på 48.1 som er rett under gjennomsnittet.

En enveis mellomgruppe ANOVA utført på resultater på T-skårenivå viste at det var en statistisk signifikant forskjell mellom de tre gruppene på  $p<.01$ -nivå for RAVLT innlæring, RAVLT utsatt gjenkalling, Stroop Color Word, TMT-B, FAS, og Bokstav-tallsekvensiering.

<sup>4</sup> Det er tatt utgangspunkt i Cohen, 1988, referert i Pallant (2010, s. 247) for tolkning av eta squared.

<sup>5</sup> For tolkning av Cramers V er det tatt utgangspunkt i (Pallant, 2010, s. 217).

Det ble funnet store effektstørrelser (eta squared) for RAVLT innlæring (.23), RAVLT utsatt gjenkalling (.21), TMT-B (.18), og Bokstav-tallsekvensiering (.15). Det ble funnet moderate effektstørrelser for Stroop (.11) og FAS (.07). Ved RAVLT gjenkjenning var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene, og her var effektstørrelsen også liten (.02). Som det fremgår av tabell 7 viste post hoc-sammenligninger (Tukey HSD) at GDS3-MCI-pasientene presterte signifikant lavere enn kontrollgruppen på RAVLT innlæring, RAVLT utsatt gjenkalling, Bokstav-tallsekvensiering og Stroop. På TMT-B og FAS hadde både GDS3-MCI-pasientene og PD-pasientene signifikant redusert gjennomsnittlig T-skåre sammenlignet med kontrollgruppen.

Tabell 7

*Kliniske utvalg vs. Kontrollgruppe*

Nevropsykologiske tester (T-skårenivå)	Kontroller N=50 (SD, range)	PD-pasienter N=38 (SD, range)	GDS3-MCI N=75 (SD, range)	ANOVA (F(df))	p-verdi	Post hoc p-verdi (tukey)
RAVLT- trial 1-5	55.8 (9.4, 37-73)	50.1 (15.3, 17-83)	39.8 (13.9, 18-77)	23.6 (2,159)	<b>.000**</b>	1 vs. 2= .107 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= <b>.000**</b> 2 vs. 3= <b>.000**</b>
RAVLT- utsatt gjenkalling	54.0 (7.6, 42-75)	48.9 (11.0, 29-75)	40.7 (13.4, 5-81)	21.4 (2, 159)	<b>.000**</b>	1 vs. 2= .097 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= <b>.000**</b> 2 vs. 3= <b>.001**</b>
RAVLT – gjenkjenning	43.2 (15.1, 0-62)	49.0 (11.6, 23-62)	44.8 (15.6, 0-62)	1.5 (2, 121)	.228 <sup>n.s.</sup>	1 vs. 2= .257 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= .879 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3= .347 <sup>n.s.</sup>
Bokstav-tallsekvensiering	51.1 (7.7, 33-70)	49.3 (10.7, 30-80)	43.1 (8.7, 11-63)	13.7 (2, 159)	<b>.000**</b>	1 vs. 2= .595 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= <b>.000**</b> 2 vs. 3= <b>.002**</b>
TMT-B	53.1 (7.6, 40-68)	39.8 (16.0, 10-64)	43.6 (10.0, 10-67)	17.2 (2, 158)	<b>.000**</b>	1 vs. 2= <b>.000**</b> 1 vs. 3= <b>.000**</b> 2 vs. 3= .207 <sup>n.s.</sup>
FAS	54.0 (8.0, 30-69)	47.1 (9.8, 31-69)	48.1 (11.9, 21-79)	6.3 (2,159)	<b>.002**</b>	1 vs. 2= <b>.008**</b> 1 vs. 3= <b>.006**</b> 2 vs. 3= .896 <sup>n.s.</sup>
Stroop 3 - Color Word	54.3 (9.9, 20-77)	49.1 (11.2, 20-67)	45.1 (12.3, 0-63)	9.7 (2, 159)	<b>.000**</b>	1 vs. 2= .092 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3= <b>.000**</b> 2 vs. 3= .183 <sup>n.s.</sup>

\*= $p < .05$ , \*\*= $p < .01$ , <sup>n.s.</sup>=non-significant  
1= kontroller, 2= PD, 3= GDS3-MC

### 3.3 PD-pasienter vs. GDS3-MCI-pasienter

De to kliniske gruppene ble sammenlignet med hensyn til nevropsykologisk funksjon ved hjelp av t-test-analyser, se tabell 8. Gruppene hadde en gjennomsnittlig IQ på henholdsvis 107 for PD-utvalget og 108 for GDS3-MCI-utvalget. Dette utgjorde ikke en signifikant forskjell mellom gruppene. Det framkom høysignifikante forskjeller mellom gruppene på de fleste av hukommelsesmålene. GDS3-MCI-pasientene presterte signifikant lavere enn PD-pasientene på RAVLT innlæring, RAVLT utsatt gjenkalling, RCFT utsatt gjenkalling og WMS logisk hukommelse utsatt gjenkalling. Effektstørrelsene (eta squared) var moderate for RAVLT innlæring (.10), RAVLT utsatt gjenkalling (.09), RCFT utsatt gjenkalling (.11) og Logisk hukommelse 2 (.11). Det var ingen signifikante forskjeller på RAVLT gjenkjenning. PD-pasientene presterte bedre enn GDS3-MCI-pasientene på Bokstav-tallsekvensiering, og denne forskjellen var signifikant. Effektstørrelsen var av moderat størrelse (.09). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene på Stroop, TMT-B og FAS.

Tabell 8  
*Nevropsykologisk funksjon hos PD- og GDS3-MCI-pasienter*

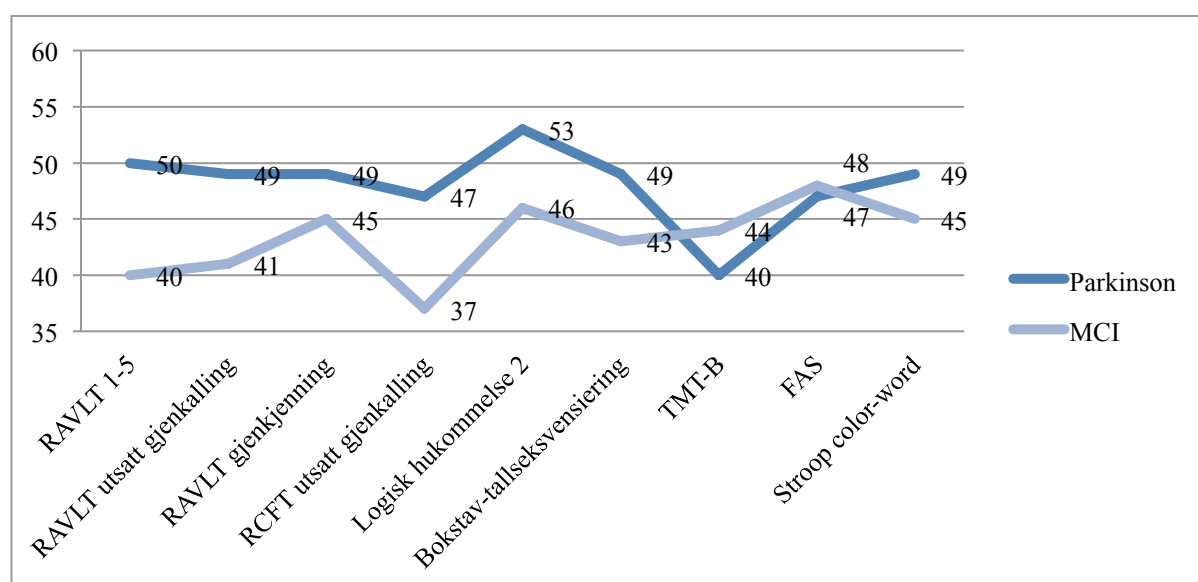
Nevropsykologiske tester (T-skårenivå)	PD-pasienter, N=38 (SD, range)	GDS3-MCI N=75 (SD, range)	t-verdier (df)	p-verdier
IQ	107 (14.9, 73-130)	108 (14.2, 83-138)	-.39 (111)	.700 <sup>n.s.</sup>
RAVLT innlæring	50.1 (15.3, 17-83)	39.8 (13.9, 18-77)	3.58 (110)	.001**
RAVLT utsatt gjenkalling	48.9 (11.0, 29-75)	40.7 (13.4, 5-81)	3.25 (110)	.002**
RAVLT gjenkjenning	49.0 (11.6, 23-62)	44.8 (15.6, 0-62)	1.41 (96)	.161 <sup>n.s.</sup>
RCFT utsatt gjenkalling	46.8 (14.0, 20-75)	37.3 (12.3, 20-66)	3.69 (111)	.000**
WMS logisk hukommelse 2	53.4 (9.0, 34-70)	45.7 (11.3, 27-69)	3.62 (107)	.000**
Bokstav-tallsekvensiering	49.3 (10.7, 30-80)	43.1 (8.7, 11-63)	3.30 (111)	.001**
TMT-B	39.8 (16.0, 10-64)	43.6 (10.0, 10-67)	-1.33 (52.3)	.189 <sup>n.s.</sup>
FAS	47.1 (9.8, 31-69)	48.1 (11.9, 21-79)	-.412 (110)	.681 <sup>n.s.</sup>
Stroop color-word	49.1 (11.2, 20-67)	45.1 (12.3, 0-63)	1.68 (110)	.095 <sup>n.s.</sup>

\*= $p < .05$ , \*\*= $p < .01$ , <sup>n.s.</sup>=non-significant

En grafisk framstilling av T-skårene gir en alternativ beskrivelse av forskjellene mellom de to gruppernes respektive funksjonsprofiler. Figur 4 illustrerer at gruppene primært skiller seg



med hensyn til hukommelse, hvor GDS3-MCI-pasientene presterer lavere enn PD-pasientene på nesten alle mål. Samtidig viser figuren at det ikke er like entydige forskjeller mellom gruppene når det gjelder eksekutivfunksjoner. Profilen illustrerer hvordan PD-pasientene gjennomgående har høyere T-skårer enn GDS3-MCI-pasientene på de eksekutive testene, med unntak av TMT-B.



Figur 4. Nevropsykologiske funksjonsprofiler hos PD- og GDS3-MCI-pasienter (T-skårenivå). T-skårene er avrundet for å gi en mer ryddig fremstilling.

## 3.4 Subgruppering: Frekvens av MCI subtyper

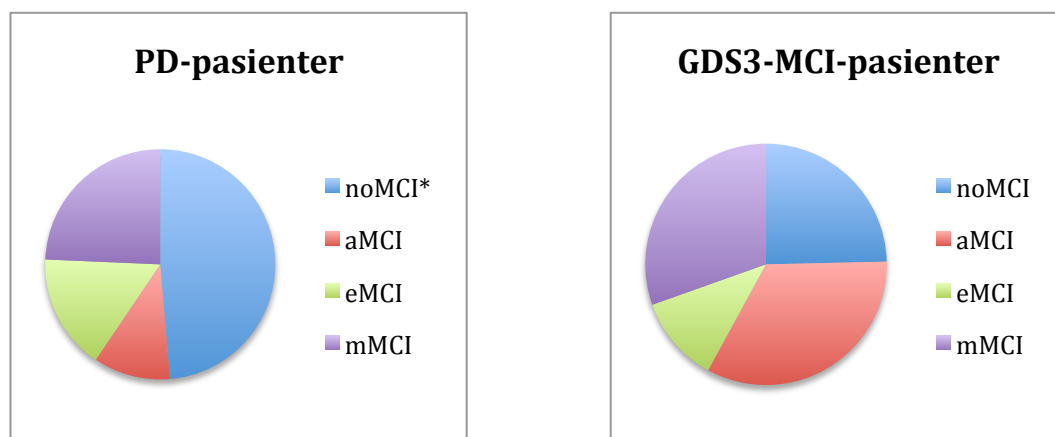
### 3.4.1 T-skåre 37 som kriterium for subgruppering

For å sammenligne betydning av ulike cut-offverdier for fordeling på ulike subgrupper av MCI ble de kliniske gruppene først kategorisert på grunnlag av T-skåre på eller under 37 på minst én test som kriterium, se tabell 9 og figur 5. Blant PD-pasientene ble 51% klassifisert som MCI totalt, mens 49% ikke kunne klassifiseres som MCI. I GDS3-MCI-gruppen ble totalt 75% klassifisert som MCI. Dette innebærer at 25% av pasientene som ble selektert til GDS3-MCI-gruppen på grunnlag av en GDS-skåre på 3 ikke kunne klassifiseres som MCI ved bruk av minst én testskåre under T-skåre 37 som kriterium for MCI. Kun 11% i PD-gruppa kunne klassifiseres som aMCI, mens det i MCI-gruppa var hele 33% som hadde kognitiv svekkelse tilsvarende aMCI. Det var en mindre forskjell mellom gruppene når det kom til klassifisering henholdsvis eMCI og mMCI. 16% av PD-pasientene versus 12% av MCI-pasientene kunne klassifiseres som eMCI. 24% av PD-pasientene og 30% av MCI-pasientene kunne klassifiseres som multidomene-MCI.

Tabell 9

*T-skåre 37 som kriterium for subgruppering*

Diagnose	Alle pasienter (N)	aMCI	eMCI	mMCI <sup>a</sup>	Total MCI
GDS3-MCI (%)	69	23 (33)	8 (12)	21 (30)	52 (75)
PD (%)	37	4 (11)	6 (16)	9 (24)	19 (51)

<sup>a</sup>=multidomene-MCI

Figur 5. Fordeling av pasienter på subgrupper med T-skåre 37 som kriterium

\*noMCI=pasienter som ikke kunne diagnostiseres som MCI

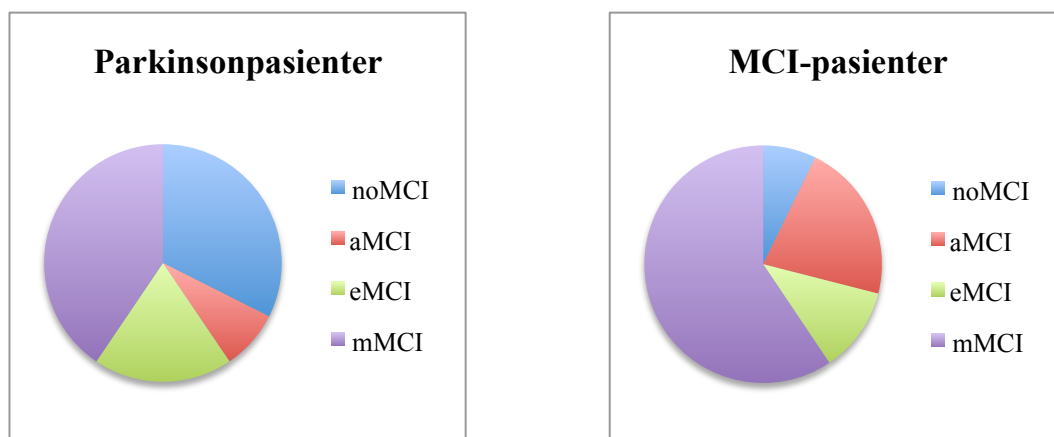
### 3.4.2 T-skåre 43 som kriterium for subgruppering

De kliniske gruppene ble så kategorisert med minst en test på eller under T-skåre 43 som kriterium, se tabell 10 og figur 6. Ved bruk av T-skåre 43 som cut-off kunne 68% av PD-pasientene kategoriseres som MCI, mot 94% av GDS3-MCI-pasientene. 32% av PD-pasientene og 7% av GDS3-MCI-pasientene kunne dermed ikke klassifiseres som MCI. Ved bruk av en mildere cut-off vil altså flere pasienter kategoriseres som MCI totalt. 8% av PD-pasientene og 22% av GDS3-MCI-pasientene kunne klassifiseres som aMCI, mens en andel på 19% av PD-utvalget og 12% av GDS3-MCI-utvalget kunne kategoriseres som eMCI. Andelen pasienter som tilfredsstilte kriteriene for multidomene-MCI utgjorde 41% av PD-gruppen og 60% av GDS3-MCI-gruppen.

Tabell 10

*T-skåre 43 som kriterium for subgruppering*

Diagnose	Alle pasienter (N)	aMCI	eMCI	mMCI	Total MCI
GDS3-MCI (%)	69	15 (22)	8 (12)	41 (60)	64 (94)
PD (%)	37	3 (8)	7 (19)	15 (41)	25 (68)



Figur 6. Fordeling av pasienter på subgrupper med T-skåre 43 som kriterium

### 3.4.3 Sammenligning av ulike cut-off-verdier

For å sammenligne fordeling på GDS3-MCI-subgrupper avhengig av hvilken T-skåre som ble brukt som cut-off-verdi, ble det gjort en chi-square-analyse for å undersøke eventuelle signifikante forskjeller i fordeling, se resultater i tabell 11. Av analysene framkom det at for PD-pasientene var ikke fordeling på MCI-subgrupper signifikant forskjellig avhengig av om T=37 eller T=43 ble brukt som cut-off ( $\chi^2(3)=2.92$ ,  $p=.404$ , Cramers V=.20). For GDS3-MCI-pasientene var det derimot en signifikant forskjell i fordeling avhengig av cut-off-verdi ( $\chi^2(3)=14.68$ ,  $p=.002$ , Cramers V=.33). Ved bruk av T=37 som cut-off ble signifikant flere kategorisert som noMCI, mens ved bruk av T=43 ble signifikant flere pasienter kategorisert som multidomene-MCI.

Tabell 11

*Sammenligning av ulike cut-off-verdier*

PD-pasienter					GDS3-MCI-pasienter				
Subgruppe	T=37		T=43		Subgruppe	T=37		T=43	
	N	%	N	%		N	%	N	%
noMCI	18a	48.6	12a	32.4	noMCI	17a	24.6	5b*	7.2
aMCI	4a	10.8	3a	8.1	aMCI	23a	33.3	15a	21.7
eMCI	6a	16.2	7a	18.9	eMCI	8a	11.6	8a	11.6
mMCI	9a	24.3	15a	40.5	mMCI	21a	30.4	41b*	59.4

\*Verdier på samme rad med ulik påfølgende bokstav er signifikant forskjellig på  $p<.05$ -nivå.

### 3.5 Motoriske subgrupper

Av PD-pasienter hvor det forelå UPDRS-materiale, kunne 12 pasienter klassifiseres som PIGD, 19 som TD, mens resterende pasienter ikke lot seg klassifisere. De to motoriske subgruppene ble kontrollert for faktorer som kunne tenkes å påvirke forskjeller i nevropsykologisk funksjon mellom de to gruppene; alder og sykdomsvarighet. Gjennomsnittlig alder for PIGD ( $N=12$ ) var 64 år ( $SD=1.2$ , range=55-71), og 65 år ( $SD=1.9$ , range=47-75) for TD ( $N=19$ ). En enveis mellomgruppe ANOVA viste ingen statistisk signifikant forskjell i alder mellom kontrollutvalget, PIGD-gruppen og TD-gruppen:  $F(2,79)=.49$ ,  $p=.614$ . Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var 2.4 år for PIGD-pasientene ( $SD=1.7$ , range=1-5) og 2.5 år for TD-pasientene ( $SD=1.2$ , range=0.5-6). En t-test viste at det var ingen statistisk signifikant forskjell i sykdomsvarighet mellom PIGD- og TD-pasientene:  $t(25)=.086$ ,  $p=.932$ .

PIGD- og TD-gruppene ble så sammenlignet på nevropsykologiske mål, se tabell 12. En enveis mellomgruppe ANOVA viste at det var statistisk signifikante forskjeller mellom kontrollgruppen, PIGD- og TD-gruppen på alle nevropsykologiske mål, med unntak av Bokstav-tallsekvensiering. Av tabell 12 framgår det at PIGD-pasientene har lavere gjennomsnittlig T-skåre på samtlige mål sammenlignet med kontrollutvalget og TD-pasientene. Effektstørrelsene (eta squared) var moderate for RAVLT innlæring (.11), RAVLT utsatt gjenkalling (.11), store for eksekutive mål som Stroop (.19), FAS (.21), og TMT-B (.45). Post hoc-sammenligninger (Tukey HSD) viste at PIGD-pasientene presterte statistisk signifikant lavere enn kontrollgruppen på RAVLT innlæring, RAVLT utsatt gjenkalling, TMT-B, FAS og Stroop, og at de hadde en statistisk signifikant lavere gjennomsnittlig IQ-skåre sammenlignet med TD-pasientene. Også på TMT-B, FAS og Stroop hadde PIGD-pasientene signifikant lavere gjennomsnittlig T-skåre sammenlignet med TD-gruppen. Mellom TD-gruppen og kontrollgruppen var det ingen statistisk signifikante forskjeller. Det ble gjort en t-test for å sammenligne kun de motoriske gruppene på Logisk hukommelse 2 og RCFT. På Logisk hukommelse 2 hadde TD-pasientene en gjennomsnittlig T-skåre på 50.2, mens PIGD-pasientene hadde en gjennomsnittlig T-skåre på 39.6. På RCFT utsatt gjenkalling skåret TD-pasientene i gjennomsnitt 55.1 og PIGD-pasientene skåret 54.6. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene på disse målene.

Tabell 12

*Nevropsykologisk funksjon hos PD-pasienter med henholdsvis PIGD og TD*

Nevropsykologiske tester (T-skårer)	Kontroll- utvalg N=50 (SD, range)	PIGD N=12 (SD, range)	TD N=19 (SD, range)	ANOVA (F(df))	p- verdi	Post hoc p-verdi (tukey)
IQ	116 (9.1, 110-132)	99 (17.8, 73-123)	112 (12.6, 86-130)	3.96 (2, 33)	<b>.029*</b>	1 vs. 2=.085 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3=.876 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.044*
RAVLT innlæring	55.8 (9.4, 37-73)	43.8 (17.3, 17-83)	53.9 (14.3, 24-78)	4.89 (2, 78)	<b>.010**</b>	1 vs. 2=.007** 1 vs. 3=.824 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.063 <sup>n.s.</sup>
RAVLT utsatt gjenkalling	54.0 (7.6, 42-75)	44.8 (11.8, 31-61)	52.1 (11.4, 29-75)	4.70 (2, 78)	<b>.012*</b>	1 vs. 2=.008** 1 vs. 3=.726 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.094 <sup>n.s.</sup>
RAVLT gjenkjenning	43.2 (15.1, 0-62)	42.4 (12.9, 23-62)	52.4 (9.0, 35-62)	3.37 (2, 54)	<b>.042*</b>	1 vs. 2=.984 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3=.057 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.102 <sup>n.s.</sup>
Bokstav- tallsekvensiering	51.1 (7.7, 33-70)	44.8 (9.1, 30-60)	52.5 (12.1, 33-80)	2.91 (2, 77)	.061 <sup>n.s.</sup>	1 vs. 2=.087 <sup>n.s.</sup> 1 vs. 3=.841 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.064 <sup>n.s.</sup>
Stroop color-word	54.3 (9.9, 20-77)	40.8 (14.3, 20-60)	54.2 (7.1, 37-67)	8.99 (2, 78)	<b>.000**</b>	1 vs. 2=.000** 1 vs. 3=1.00 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.002**
TMT-B	53.1 (7.6, 40-68)	27.3 (18.9, 10-57)	48.6 (14.3, 35-64)	31.81 (2, 77)	<b>.000**</b>	1 vs. 2=.000** 1 vs. 3=.239 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.000**
FAS	54.0 (8.0, 30-69)	41.6 (7.8, 32-55)	52.3 (9.1, 34-69)	10.16 (2, 77)	<b>.000**</b>	1 vs. 2=.000** 1 vs. 3=.725 <sup>n.s.</sup> 2 vs. 3=.003**

\*= $p < .05$ , \*\*= $p < .01$ , <sup>n.s.</sup> =non-significant

1=kontroller, 2=PIGD, 3=TD

**3.5.1 MCI-subgruppering av PIGD- og TD-pasienter**

PD-pasienter med henholdsvis PIGD og TD ble fordelt på MCI-subgrupper i tråd med prosedyre og kriterier som tidligere beskrevet. En statistisk sammenligning av fordelingen mellom motoriske grupper lot seg ikke gjennomføre da forventet celleverdi var under fem for en for stor prosentandel av cellene i tabellen, slik at forutsetningene for en chi-square analyse ikke var oppfylt. Det framkommer likevel fra tabell 13 at en betydelig større andel PIGD-pasienter kan klassifiseres som MCI sammenlignet med TD. Mens kun 18.2% (N=2) av

PIGD-pasientene ikke kunne klassifiseres som MCI, var denne andelen i TD-gruppen på hele 68.4% (N=13).

Tabell 13

*Kriterium T=37*

Diagnose	Alle pasienter (N)	aMCI	eMCI	mMCI	Total MCI
PIGD	11	1 (9.1)	1 (9.1)	7 (63.6)	9 (81.8)
TD	19	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0)	6 (31.6)

## 4 Diskusjon

### 4.1 Hovedfunn

PD-pasienter presenterte med milde kognitive utfall allerede på et tidlig tidspunkt i sykdomsforløpet, og mens de enda var umedisinerte. Likevel var det andre karakteristika knyttet til hvordan PD-MCI kom til uttrykk sammenlignet med GDS3-MCI. GDS3-MCI-gruppen hadde en omfattende kognitiv svikt jamført med friske kontroller, mens PD-gruppen hadde svikt begrenset til eksekutiv funksjon. De kliniske gruppene hadde også ulik fordeling på subgruppenivå. I tillegg var motorisk subtype i høy grad av betydning for kognitiv profil hos PD-pasienter. Disse funnene er i tråd med tidligere forskning. Videre følger en mer inngående diskusjon av de viktigste resultatene.

#### 4.1.1 Kliniske grupper og kontroller

##### Hukommelse

Som ventet framkom hukommelsessvikt hos GDS3-MCI-pasienter sammenlignet med friske kontroller i samsvar med litteratur som tilsier at de første kognitive utfallene ved MCI ofte rammer innlæring av ny informasjon (Petersen, 2003). GDS3-MCI-gruppen presterte også statistisk signifikant dårligere på hukommelsesmål sammenlignet med PD-pasienter. Også hos pasienter med PD-MCI er hukommelse funnet å være det hyppigst affiserte kognitive området (Aarsland et al., 2010). PD-pasientene i denne studien hadde noe svakere hukommelse sammenlignet med friske kontroller, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Våre resultater indikerer dermed verken svikt i innlæring eller gjenkalling hos PD-pasienter, jamfør retrieval deficit hypotesen (Brønneck et al., 2011; Tröster & Fields, 1995).

## **Eksekutive funksjoner**

Det ble i samsvar med framsatte hypoteser funnet svikt i eksekutive funksjoner hos begge pasientgrupper sammenholdt med friske kontroller. Svikten var mest omfattende hos GDS3-MCI-pasientene idet disse presterte signifikant dårligere enn kontrollene på alle eksekutive funksjonsmål benyttet i denne studien, mens PD-pasientene kun presterte dårligere enn kontroller på TMT-B og FAS. Kun på Bokstav-tallsekvensiering presterte PD-pasienter statistisk signifikant bedre sammenlignet med GDS3-MCI-pasienter. Med unntak av dette var det ingen signifikante forskjeller i eksekutiv funksjon mellom de to kliniske gruppene.

Tidligere forskning har ofte funnet at svikt i hukommelse er mer uttalt enn svikt i andre kognitive funksjoner hos MCI-pasienter (Albert et al., 2011). Man ville derfor vente at MCI-pasienter ikke har like uttalt eksekutiv svikt som hukommelsesvansker, i motsetning til hva denne studien viser. Samtidig viser studier at eksekutiv svikt kan forekomme alene eller i kombinasjon med amnestisk svikt hos MCI-pasienter (Hessen et al., 2014). Kontrollene i denne studien hadde T-skårer på gruppenivå som lå rundt  $\frac{1}{2}$  SD over gjennomsnittet, noe som kan ha bidratt til en større diskrepans mellom friske kontroller og kliniske grupper. Det kan tenkes at dette har bidratt til å gi inntrykk av en større svikt i eksekutiv funksjon hos MCI-pasienter enn hva som faktisk foreligger. Diskrepansen var imidlertid tilstede også for hukommelsesmålene, og sår tvil om denne forklaringen.

På eksekutive mål ser man at selv om PD-pasientene presterer signifikant dårligere enn kontrollgruppen, ligger gruppens gjennomsnittlige T-skåre kun 0.3 SD under norm på FAS. Kontrollutvalget skårer i gjennomsnitt nesten  $\frac{1}{2}$  SD over T-skåre 50, og kanskje skyldes også dette funnet at kontrollene skårer høyere enn det som er forventet ut fra norm. Dette gjelder imidlertid ikke for TMT-B. Uansett antyder disse funnene at en eventuell eksekutiv svikt er mer begrenset hos PD-pasientene sammenlignet med de globale eksekutive vanskene observert hos GDS3-MCI-pasienter.

Ifølge forfattere som Taylor og Saint-Cyr (1995) ville det forventes at PD-pasienter hadde mest uttalt svikt på eksekutive mål, og funnene i denne studien er i tråd med dette. Imidlertid begrenser denne svikten seg til enkelte eksekutive mål. Det kan derfor tenkes at det disse testene måler er visse aspekter ved eksekutiv funksjon som særlig er svekket hos PD-pasienter. Mckinlay et al. (2010) fant at PD-pasienter uten demens gjorde det dårligere kun

på enkelte mål av eksekutiv funksjon, som for eksempel problemløsning og inhibisjon. Ross et al. (2007) peker på at FAS krever at pasienten undertrykker en habituell respons, og måler kognitiv fleksibilitet (Lezak 2012a, Spreen og Strauss, 1998). Samtidig er dette også kjente egenskaper ved Stroop. Både FAS og TMT-B involverer motoriske komponenter, kanskje i større grad enn Stroop og Bokstav-tallsekvensiering; prestasjon på FAS avhenger blant annet av evne til språkproduksjon og verbal flyt, og prestasjon på TMT-B avhenger av faktorer som håndhurtighet (Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Henry & Crawford, 2004; Lezak et al., 2012a, 2012e). Det kan tenkes at FAS og TMT-B er oppgaver som i større grad enn Stroop og Bokstav-tallsekvensiering tapper aspekter ved eksekutiv funksjon som oftere svekkes ved PD, slik som verbal flyt og finmotorikk.

#### **4.1.2 Betydningen av cut-off**

##### **Total andel MCI**

En sammenligning av cut-off-verdier for klassifisering av MCI basert på nevropsykologiske kriterier viste at cut-off på T-skåre 37 ga en andel på 75% som kunne klassifiseres som MCI i GDS3-MCI-utvalget, mot tilsvarende 51% i PD-utvalget. En cut-off på T-skåre 43 ga som forventet den høyeste andelen MCI i begge utvalg; henholdsvis 94% av GDS3-MCI-pasientene og 68% av PD-pasientene.

Multisenterstudien til Aarsland og kollegaer (2010) beskrev en andel på 25% med PD-MCI i utvalget der cut-off var definert som 1.5 SD fra gjennomsnittet, til forskjell fra denne studien der 51% kunne klassifiseres som PD-MCI ved bruk av et mildere kriterium ( $T=37$ ). I tillegg var testgrunnlaget i deres studie annerledes, og kun to av åtte inkluderte sentre i studien hadde umedisinerte PD-pasienter. At brorparten av utvalget var medisinerte kan være en mulig forklaring på at studien rapporterte en mindre andel MCI, dersom man legger til grunn at medisinering kan ha en liten, men positiv effekt på kognisjon (Kulisevsky, Pagonabarraga, & Villa-Bonomo, 2013). Lehrner et al. (2014) rapporterte enda høyere forekomst der hele 97.5% av PD-pasientene kunne klassifiseres som MCI med samme cut-off som Aarsland og kolleger.

I denne studien økte prevalensen av MCI som forventet ved bruk av mildere cut-off for begge kliniske grupper. Med en strengere cut-off som T-skåre 37 kan man med større sikkerhet hevde at pasientene faktisk har en lett kognitiv svikt (Smith & Bondi, 2013). Strengere cut off



kan imidlertid gå på bekostning av sensitiviteten slik at flere med reell kognitiv svikt ikke blir korrekt identifisert (Heaton et al., 2004). Som det fremgår av resultatene ble færre pasienter karakterisert som MCI ved bruk av T-skåre 37 som cut-off enn ved bruk av T-skåre 43. Hva som kan være best egnet til subgruppering av MCI ved kliniske utvalg må basere seg på valg omkring høy spesifisitet eller lav sensitivitet. Om hensikten skal være å fange opp flest mulig med svikt i en tidlig fase kan det være riktig med en mildere og mer liberal cut-off. Faren med et liberalt kriterium som T-skåre 43 kan imidlertid være en større andel falske positive, der for eksempel eldre voksne blir feilaktig diagnostisert med MCI (Brooks, Iverson, & White, 2007). Bruken av T-skåre 43 kan kritiseres for å ha for lav spesifisitet og for høy sensitivitet. Kriteriet ble i denne studien ansett som en eksperimentell betingelse inspirert av ADNI-studiens arbeid med EMCI. Uten støtte fra biomarkører ser det ut til at kriteriet mister sitt potensiale som diagnostisk markør. I henhold til statistisk normalfordeling vil hele 25% av befolkningen ha skårer lik T-skåre 43 eller lavere (Heaton et al., 2004). Det er derfor rimelig å spørre om dette kriteriet har tilfredsstillende klinisk relevans.

### **MCI-subgruppering**

Den største forskjellen mellom de to gruppene når det gjelder subgruppering ble funnet ved aMCI slik som ventet; en større andel av GDS3-MCI-pasientene kunne kategoriseres som aMCI sammenlignet med PD-utvalget. Selv om GDS3-MCI-utvalget sannsynligvis består av pasienter med ulike etiologier til grunn for kognitiv svikt, vil det være nærliggende å tenke at en betydelig andel sannsynligvis har en underliggende AD-patologi, og at hukommelse dermed vil være den fremtredende kognitive svikten i et tidlig stadium av sykdommen. En slik forskjell mellom de to kliniske gruppene er også i tråd med forskningen som viser at singeldomene non-amnestisk PD-MCI er mer hyppig forekommende enn singeldomene amnestisk PD-MCI (Litvan et al., 2011; Aarsland et al., 2010; Aarsland et al., 2009). Det var derfor ventet å finne en større andel eMCI enn aMCI i PD-utvalget, noe som også var tilfelle. Sammenlignet med GDS3-MCI-gruppen var det forventet å finne en større andel eMCI i PD-utvalget. Selv om det framkom en slik forskjell mellom gruppene, var denne av svært liten størrelse. Dersom GDS3-MCI-gruppen hadde blitt sammenlignet med en ren PD-MCI-gruppe, kan det hende at gruppeforskjellen ville vært mer framtredende.

Andelen pasienter klassifisert som multidomene-MCI økte betydelig i begge kliniske utvalg fra cut-off på T=37 til T=43. En større andel kunne kategoriseres som multidomene-MCI blant GDS3-MCI-pasientene sammenlignet med PD-pasientene. Denne forskjellen var mest

uttalt for T=43. Andre forskere har også funnet at singeldomene MCI forekommer hyppigere enn multidomene MCI blant PD-pasienter (Tröster, 2011). Dette funnet var dermed også som ventet.

Analyser viste ingen statistisk signifikante forskjeller i PD-pasientenes fordeling på de ulike MCI-subgruppene avhengig av cut-off-verdi. For GDS3-MCI-utvalget var andelen noMCI statistisk signifikant større ved T=37, mens andelen multidomene-MCI var større ved T=43. Dette funnet viser at cut-off har en betydning for klassifisering i MCI-subgrupper for GDS3-MCI-pasienter, men ikke for PD-pasienter. Det vil være nærliggende å tenke seg at PD-gruppa vil være mindre påvirkelig av cut-off, da de i motsetning til GDS3-MCI-pasientene i utgangspunktet ikke er diagnostisert med kognitiv svikt.

### **4.1.3 Motorisk subgruppering**

PD-pasientene var diagnostisert tidlig i forløpet av sykdommen. Dette ga muligheter for å undersøke motoriske undergrupper av PD, noe som ga interessante resultater. Sannsynligvis har PIGD og TD ulik etiologi, noe andre studier som for eksempel Aarsland og kolleger (2010) ikke har tatt med i betraktning. Dette må anses som en styrke ved denne studien.

I tråd med hypotesen hadde PD-pasienter klassifisert som PIGD svekket prestasjon sammenlignet med friske kontroller både på hukommelses- og eksekutive mål. PIGD-pasienter hadde lavere gjennomsnittlig IQ-skåre, og lavere prestasjon på tre eksekutive mål sammenlignet med TD-pasienter. Det var ventet at TD-gruppen ville ha svekket verbal innlæring sammenlignet med kontroller, men kun PIGD-gruppen hadde svekket prestasjon på RAVLT innlæring sammenlignet med kontroller. Våre funn antyder derfor at det er større grad av kognitiv svikt ved PIGD sammenlignet med TD, heller enn at svikten er av ulik art hos de to gruppene slik forskere som Lyros et al. (2008) har antydnet.

En betydelig større andel PIGD-pasienter kunne klassifiseres som PD-MCI sammenlignet med TD-pasienter. En stor del av PIGD-pasientene med PD-MCI hadde multidomene-MCI, mens det av PD-MCI-pasientene i TD-utvalget kun var pasienter med singeldomene MCI. Det kan også være tilfeldig at en del av disse TD-pasientene skåret lavt på en av testene i testbatteriet og dermed havnet under cut-off for MCI (Binder, Iverson, & Brooks, 2009). Uansett understreker dette funnet det tilsynelatende omfanget av kognitiv svikt ved PIGD

sammenlignet med TD. Videre gir funnet støtte til studier som har beskrevet hyppigere forekomst av PD-MCI ved PIGD slik som Sollinger et al. (2010). Funnene er også interessante i lys av tidligere PD-MCI-forskning som så vidt vi vet ikke skiller mellom motoriske subtyper av PD. Kanskje er det primært PIGD som progredierer hurtig mot demens, og dette kan være en sentral prognostisk markør som forskere ikke vektlegger nok.

Disse funnene kan tyde på at TD og PIGD representerer to ulike sykdomsbilder med ulik underliggende etiologi og patogenetiske sykdomsprosesser, slik andre forfattere også har foreslått (se for eksempel Jankovic et al., 1990). Dette understøttes videre av at man har funnet at PIGD-pasienter har redusert nivå av A $\beta$  i CSF, mens TD-gruppen har samme verdier som friske (Alves et al., 2013). PIGD-pasienter har større risiko for å utvikle PDD (Alves et al., 2006; Verbaan et al., 2007). Sistnevnte er både en støtte for ulike underliggende mekanismer, men også for verdien av å diagnostisere henholdsvis PIGD og TD hos PD-pasienter. Det at ikke alle pasienter kunne klassifiseres som PIGD eller TD kan skyldes at mange PD-pasienter tidlig i sykdomsforløpet ikke har rukket å differensiere seg i forhold til motoriske symptomer (Jankovic et al., 1990).

## **4.2 Begrensninger ved studien**

### **4.2.1 Utvalg**

Utvalg og kriterier i denne studien er basert på internasjonalt vanlige og anerkjente metoder for diagnostikk av MCI og PD. Samtidig er det noen karakteristika ved de kliniske gruppene som må kommenteres. PD-gruppen bestående av nydiagnostiserte, umedisinerte pasienter med en sykdomsvarighet under fem år var bedre definert ut fra tydeligere sykdomskriterier enn GDS3-MCI, og dette innebar dermed en mer reliabel diagnostikk. GDS3-MCI-gruppen ble kun definert ut fra kliniske kriterier, med krav om blant annet GDS-skåre på 3 og MMSE-skåre lik eller over 25. Dessuten består vårt GDS3-MCI-utvalg av en gruppe pasienter med ukjent og sannsynligvis blandet etiologi, hvor det vil være uvisst om flertallet vil utvikle en AD-demens senere (Petersen, 2003). Studier viser at mange også vil kunne gå tilbake til normal kognitiv funksjon på et senere tidspunkt (Ganguli et al., 2011; Nordlund et al., 2010). Inklusjon av biologiske markører kunne gitt informasjon om mulig etiologi ved GDS3-MCI-utvalget.

Utfordringer man må ta hensyn til ved forskning på hyppig forekommende diagnoser som PD og AD vil også handle om referanseutvalg. Hvilke personer som skal inngå i referanseutvalg og hvem som defineres som normalt aldrende vil kunne ha en innvirkning på normgrunnlaget de kliniske gruppene sammenlignes mot (Petersen, 2003). Kontrollutvalget i denne studien er basert på strenge kriterier om normal kognitiv funksjon, blant annet en MMS-skåre over 27 og kognitiv prestasjon over T-skåre 40. Kanskje har dette bidratt til en for ”sterk” kontrollgruppe der generelle prestasjoner ligger noe over gjennomsnittet. Dette kan ha medført kunstig store forskjeller, selv om de kliniske gruppene ikke skårer mye dårligere enn gjennomsnittet på mange tester.

Utvalgene i denne studien var relativt små. Dette kan ha betydning for robustheten til funnene. En høyere  $N$  kunne ha gitt større effektstørrelser. Likevel peker resultatene på tendenser som også andre studier har kommet fram til (f.eks. Lehrner et al., 2014). Å undersøke kliniske utvalg med nevropsykologiske- og kliniske kriterier som er godt gjort rede for i litteraturen anses som en styrke til tross for små utvalg. Samfunnsbaserte studier har en større fordel i kraft av at de rekrutterer et stort antall deltakere. Samtidig undersøker samfunnsbaserte studier forekomst av fenomener i befolkningen og ikke kliniske populasjoner som kan ha større relevans for klinikerne.

#### **4.2.2 Antall undersøkte domener og operasjonalisering av svikt**

Nevropsykologisk profil for gruppene er kun basert på to kognitive domener. Årsaken til dette er at de ortopediske pasientene fra kontrollgruppen har et noe mer begrenset testgrunnlag enn resterende deltakere. Uten disse pasientene ville kontrollutvalget vært for lite for sammenligning. Å undersøke visuospatial funksjon kunne vært interessant da litteraturgjennomgangen innledningsvis viste til at PD-pasienter ofte har vansker knyttet til dette domenet (Parnetti & Calabresi, 2006). Samtidig har flere studier pekt på at hukommelse og eksekutiv funksjon er to viktige domener når det kommer til klassifisering av MCI-subtyper (Hessen et al., 2014; Tabert et al., 2006). En bredere funksjonsprofil kunne gitt vår studie mer tyngde, slik som ved andre studier (Lehrner et al., 2014; Pusswald et al., 2013). På den andre siden er den nevropsykologiske undersøkelsen i denne studien basert på et testbatteri som er mer omfattende enn enklere screeningtester. Både ved studier av ikke-demente PD-pasienter og AD-MCI-pasienter har det vært variasjon i type og antall benyttede tester, og noen studier har kun brukt screeningbatteri (Barone et al., 2011; Petersen, 2003).

For eksempel benytter Aarsland et mindre omfattende testbatteri i sine studier. Forskjellige testbatterier og metoder er en utfordring i forskningsfeltet på MCI. Bruken av et mer omfattende testbatteri anses som en styrke ved denne studien.

Kun redusert prestasjon målt ved én test i et domene ble definert som avvikende. Bondi et al. (2014) argumenterer for at operasjonalisering av svikt som svekket prestasjon på to tester eller mer innenfor et domene vil gi en mer reliabel diagnostisk beslutning, sammen med andre diagnostiske markører. På grunn av nevnte begrensninger i testbatteriet var det ikke mulig å undersøke bruk av et omfattende kriterium, men ut fra litteraturen så er det mange studier som kun benytter én test under en valgt cut-off som kriterie. Ved å sammenligne prevalens basert på et mer liberalt kriterie (T-skåre 43) sett mot et strengere kriterie (T-skåre 37) har hensikten i denne studien vært å studere effekten av like premisser.

## **4.3 Implikasjoner og framtidig forskning**

### **4.3.1 Det dyseksekutive syndrom: En for enkel forklaring?**

Litteraturgjennomgangen viser at PD-pasienter kan ha et bredt spekter av kognitiv svikt, og mange hevder man kan forklare dette ut fra et ”frontostrialt dyseksekutivt syndrom” (Kehagia et al., 2010). Dette innebærer at svikt i andre domener er sekundære til eksekutiv svikt. Begrepet ”eksekutive funksjoner” er en paraplybetegnelse, og det varierer hva ulike forskere legger i begrepet. Som nevnt har man funnet hukommelsessvikt hos PD-pasienter selv når det er kontrollert for eksekutiv funksjon (Sollinger et al., 2010; Aarsland et al., 2010), noe som antyder at det dyseksekutive syndrom er en for enkel forklaring på de heterogene funnene knyttet til kognitiv funksjon ved PD.

### **4.3.2 PD-MCI: Et meningsfullt begrep?**

Til tross for at introduksjonen av begrepet PD-MCI har skapt mye interesse i feltet (Sollinger et al., 2010), er det også noe kontrovers knyttet til i hvilken grad man automatisk bør overføre begrepet fra AD til andre sykdomsgrupper. Korczyn (2011) peker på det han mener er en rekke problematiske aspekter ved dette. Han hevder blant annet at det å definere et startpunkt for MCI ved PD ville være en vilkårlig avgjørelse, da kognitiv svikt ved PD typisk følger et snikende forløp, og fordi kognitiv svikt alltid vil være tilstede selv før man kan sette en MCI-diagnose. Dette vil imidlertid være tilfellet ved de fleste nevrologiske sykdommer med et gradvis progredierende forløp, og kan derfor neppe sies å være et godt argument for ikke å

stille en MCI-diagnose ved PD. Symptomer må nødvendigvis komme forut for diagnosesetting for at symptomene skal være tilstede i en slik grad at de i det hele tatt lar seg identifisere. Spørsmålet man kanskje heller bør stille seg, og som forskere også er opptatt av, er hvilke kriterier som bør ligge til grunn, hvilke nevropsykologiske mål som best egner seg, og hvor cut-off bør settes for en best mulig balanse mellom spesifisitet og sensitivitet.

Korczyn (2011) mener videre at nevropsykologiske testresultater vil kunne påvirkes i negativ retning av faktorer som apati, søvnmangel, depresjon og motoriske symptomer, noe som ytterligere vil vanskeliggjøre diagnostikk av PD-MCI. Det vil alltid være et potensial for konfunderende faktorer ved nevropsykologisk testing, og dette er grunnen til at man benytter standardiserte prosedyrer og forsøker å kontrollere for slike variabler ved forskning. Korczyn stiller også spørsmålsteget ved hvilke subjektive plager man burde forvente at rapporteres ved PD-MCI. Litteraturen tilsier et heterogent bilde med henblikk på tidlig kognitiv svikt ved PD. Med en slik mangfoldighet knyttet til tidlige kognitive utfall er det kanskje et relevant spørsmål Korczyn stiller, og noe fagfeltet bør diskutere nærmere. Ifølge vår studie ser det imidlertid ut til at tidlig kognitiv svikt ved PD nettopp er begrenset til visse aspekter ved eksekutiv funksjon, og at det er denne typen subjektive klager man også bør være ekstra observant overfor som kliniker.

Til slutt spør Korczyn hva formålet med å diagnostisere MCI ved PD skal være. Når det gjelder AD gjøres det forsøk på å utvikle medikamenter med henblikk på å bremse kognitiv svikt, men dette er ikke tilfellet ved PD. Han mener derfor at pasienter ikke vil dra noen fordeler av en PD-MCI-diagnose. Flere forskere peker på at identifisering av mild kognitiv svikt tidlig i sykdomsforløpet kan predikere utvikling av PD-demens, og implisere at man bør sette inn tiltak på et tidlig tidspunkt (Kehagia et al., 2010; Tröster, 2011). Dubois (2007) mener identifikasjon av PD-pasienter med MCI vil være nyttig blant annet for å undersøke hvilke faktorer som bidrar til kognitiv svekkelse ved PD. Å anerkjenne lett kognitiv svikt i form av en PD-MCI-diagnose kan ha sterke implikasjoner, om ikke knyttet til medikamentell behandling, så i forhold til beslutninger og tilrettelegging knyttet til pasientens arbeidsliv og aktiviteter i hverdagen. Videre er det et behov for mer kunnskap knyttet til en eventuell effekt av medikamentell og annen behandling tidlig i forløpet. Den stadig mer utbredte bruken av begrepet PD-MCI bidrar forhåpentligvis til å inspirere og stimulere til forskning på nettopp tidlig behandling ved PD.

### **4.3.3 Behov for tidlig screening av kognitiv funksjon ved PD**

På tross av økende interesse for PD-MCI, har ikke dette ført til endrede rutiner knyttet til tidlig screening for kognitiv svikt (Barone et al., 2011). Denne studien og flere andre (f. eks. Aarsland et al., 2011), viser at lett kognitiv svikt er tilstede hos opp mot halvparten av ikke-demente PD-pasienter også tidlig i forløpet og før medikamentell behandling settes inn. Likevel blir dette ofte ikke fanget opp i klinikken, mye grunnet subtile symptomer og manglende enighet rundt diagnostiske kriterier (Barone et al., 2011). Andre forskere har pekt på viktigheten av tidlig nevropsykologisk undersøkelse ved PD, også hos pasienter som tilsynelatende er upåvirket kognitivt (Poletti et al., 2011).

### **4.3.4 Effekten av medisinerer**

Kulisevsky et al. (2013) oppsummerer det man vet om medisinerer og kognisjon ved PD per i dag, og konkluderer med at behandling av kognitiv svekkelse og atferdsmessige endringer ved PD fortsatt i stor grad er upløyd mark. Det er per i dag for lite forskning på området til at medisinsk behandling ved PD-MCI kan anbefales eller ikke (Barone et al., 2011).

Medisinerer rettet mot motoriske symptomer kan ha en liten positiv effekt på kognisjon og affektive symptomer hos nydiagnostiserte pasienter. Likevel kommer denne effekten med bivirkninger som kan påvirke livskvaliteten i sterk grad.

Pasientene i denne studien er umedisinerte. Det finnes en begrenset mengde studier på kognitiv svikt ved PD uten demens som ikke inkluderer pasienter som allerede er medisinerte (Poletti et al., 2011). Et unntak er ParkWest-studien (Aarsland, 2009). Studier av umedisinerte PD-pasienter kan gi kunnskap om kognisjon ved PD uten at medisinerer blir en konfunderende faktor. Flere studier med umedisinerte utvalg ville derfor være nyttig i forskning på kognitiv funksjon ved PD.

### **4.3.5 Nødvendigheten av longitudinelle studier**

Denne studien viser at PD-pasienter fordeler seg på ulike typer subgrupper av PD-MCI. Kanskje er det slik at ulike typer PD-MCI predikerer ulik risiko for progresjon til demens, slik som ved ”tradisjonell” MCI (Poletti et al., 2011). Dette skulle tilsi at man ved å diagnostisere undergrupper av PD-MCI kan si noe om sannsynlig progresjonsforløp. Dermed gir dette nyttig informasjon til klinikerer og pasienten med tanke på behandling og andre

tiltak. Sett i et samfunnsøkonomisk perspektiv vil det være lønnsomt å prioritere tiltak hos pasienter med stor sannsynlighet for rask progresjon mot demens.

Det er behov for flere longitudinelle studier hvor nydiagnostiserte pasienter følges fra diagnosetidspunktet, slik at man kan følge endringer i kognisjonen over større deler av sykdomsforløpet (Barone et al., 2011). Dataene som inngår i denne studien er hentet fra første undersøkelse. I prosjektet denne studien er en del av følges pasientene fra begge kliniske utvalg over tid, med retesting og innhenting av biomarkørdata. Fullstendige data forelå ikke for oppfølgingen når arbeidet med denne studien ble satt i gang. Oppfølging av utvalgene over tid ville vært interessant med tanke på tidsperspektivet og monitorering av svikt som er essensielt ved MCI-diagnoser. I et longitudinelt perspektiv kan kartlegging av ulike mønstre av kognitiv svikt hos nydiagnostiserte og umedisinerte PD-pasienter uten demens, bidra til kunnskap om ulike subtyper av PD-MCI kan predikere sykdomsforløpet og ytterligere kognitiv nedsettelse.

Hessen et al. (2014) fant at pasienter med multidomene-MCI operasjonalisert ved T-skåre 37 hadde 60% sannsynlighet for progresjon mot demens ved to-års oppfølging. I vår studie er det høyest forekomst av multidomene-MCI ved T-skåre 43. Ved en eventuell oppfølgingsstudie ville det være interessant å se om pasienter med multidomene-MCI ved T-skåre 43 progredierer mot demens eller ikke ved to-års oppfølging. T-skåre 43 framstår fremdeles som et usikkert og uutforsket cut-off.

#### **4.3.6 Studier av rene PD-MCI-utvalg**

I motsetning til GDS3-MCI-utvalget var ikke PD-pasientene i utgangspunktet diagnostisert med kognitiv svikt, og det var heller ikke et krav om subjektivt rapporterte kognitive symptomer hos PD-gruppen som for GDS3-MCI-gruppen. Dermed er det naturlig at sistnevnte gruppe framstår med bredere kognitive svekkelser. Denne studien viste at klassifisering av MCI og MCI-subgupper kun lot seg påvirke av cut-off i GDS3-MCI-gruppen. Det kan tenkes at det å studere et rent PD-MCI-utvalg ville gi en signifikant effekt ved sammenligning av ulike cut-off også for klassifisering av MCI i PD-gruppen. Kun halvparten av PD-pasientene i dette utvalget kunne klassifiseres som PD-MCI, og det kan også tenkes at en mer uttalt hukommelsessvikt hos PD-gruppen ville blitt identifisert dersom gruppen utelukkende bestod av PD-MCI-pasienter. Studier har imidlertid vist at det å studere



en ren PD-MCI-gruppe ikke nødvendigvis gir andre resultater; Hildebrandt et al. (2013) studerte utelukkende PD-MCI-pasienter, og fant heller ikke en statistisk signifikant svikt i hukommelse sammenlignet med friske kontroller, i likhet med denne studien.

#### **4.3.7 Kartlegging av etiologi**

Selv om etiologien knyttet til motoriske symptomer ved PD er kjent, er de underliggende årsakene til kognitiv svikt ved PD kartlagt i mindre grad (Barone et al., 2011). Det som skiller PD-MCI fra AD-type MCI er at man ved PD-MCI antar at de underliggende årsakene er PD-relatert nevropatologi. Våre funn er støttet av litteratur vedrørende nevropatologi i de innledende fasene av henholdsvis AD og PD. Ifølge Braak et al. (1996) vil spredningen av neurofibrillære nøster ved AD starte i entorhinal korteks og fortsette gjennom hippocampus til sekundær assosiasjonskorteks. Ved PD vil nevralt degenerasjon starte i hjernestammen og spre seg gjennom midthjernen (substantia nigra) og videre til kortikale områder. Teoretisk burde dette føre til henholdsvis primær amnestisk svikt ved AD og eksekutiv svikt ved PD, slik som funnene i denne studien også tilsier. Hildebrandt et al. (2013) viser imidlertid til studier som utfordrer det tradisjonelle synet på nevropatogenese. Man har for eksempel funnet at en stor andel PD-pasienter også tilfredsstiller nevropatologiske kriterier for AD (Sabbagh et al., 2009) og at opphopning A $\beta$ , tau, og synuklein forsterker hverandre og setter fart på degenerasjonsprosessen (Clinton, Blurton-Jones, Myczek, Trojanowski, & LaFerla, 2010).

Barone og kollegaer peker på behovet for å se på biomarkører og forstyrrelser i ulike neurotransmittersystemer og disse faktorenes sammenheng med kognitiv dysfunksjon hos ikke-demente PD-pasienter. Kanskje er det slik at heterogene funn knyttet til nevropsykologisk funksjon hos ikke-demente PD-pasienter skyldes nettopp variasjon i etiologi, og at ulike mønstre av kognitiv svikt derfor predikerer ulikt forløp og progresjonshastighet. Forskjell i underliggende etiologi ved PIGD og TD vil også være relevante områder å utforske, både i form av billeddiagnostikk og ytterligere identifisering av biomarkører. I framtidig forskning bør det skilles mellom PIGD og TD når man studerer store grupper med PD-pasienter, da det er sannsynlig at disse to sykdomsgruppene representerer ulike former for PD med forskjellig underliggende etiologi.

## 5 Konklusjon

Funnene var som forventet på bakgrunn av hypoteser; kognitiv svikt hos PD-pasienter fremkommer tidlig i sykdomsforløpet. I motsetning til hukommelsessvikt ved GDS3-MCI, var det hos PD-pasientene som ventet større grad av eksekutiv svikt, om enn noe uddifferensiert. Motoriske symptomer hos PD-pasienter har også en klar sammenheng med kognitiv funksjon.

Denne studien var viktig fordi det er gjort få sammenlignende studier av disse sykdomsgruppene, men også fordi et nydiagnostisert og umedisinert PD-utvalg er mindre forekommende innen forskningsfeltet. Samtidig viser studien viktigheten av å skille mellom motoriske undergrupper når man studerer kognitiv funksjon hos PD-pasienter. I en klinisk sammenheng impliserer studien at man bør kartlegge kognitiv funksjon hos PD-pasienter på et tidlig stadium, med tanke på videre tiltak og behandling. I forskningssammenheng antyder studien at man bør undersøke sammenhengen mellom MCI-subtyper og progresjon mot PDD, forskjeller i underliggende sykdomsprosesser knyttet til motoriske subgrupper, og at man bør tilstrebe en bedre konsensus rundt kriterier og cut-off-verdier for bedre å kunne sammenligne ulike studier og prevalensestimater.

## 6 Litteraturliste

- Adler, C. H., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., Connor, D. J., Sue, L., . . . Beach, T. G. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, 120(6), 827-828. doi: 10.1007/s00401-010-0744-4
- Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., . . . Weiner, M. W. (2010). Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Progress and plans. *Alzheimer's & Dementia*, 6(3), 239-246. doi: 10.1016/j.jalz.2010.03.006
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alladi, S., Arnold, R., Mitchell, J., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2006). Mild cognitive impairment: Applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychological Medicine*, 36(04), 507-515. doi: 0.1017/S0033291705006744
- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(8), 1123-1130. doi: 10.1002/mds.20897
- Alves, G., Pedersen, K. F., Bloem, B. R., Blennow, K., Zetterberg, H., Borm, G. F., . . . Larsen, J. P. (2013). Cerebrospinal fluid amyloid-beta and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(5), 537-543. doi: 10.1136/jnnp-2012-303808
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). *Scientific Grant Protocol*. Hentet fra [www.adni-info.org/Scientists/Pdfs/ADNI\\_GO\\_Grant\\_Application.pdf](http://www.adni-info.org/Scientists/Pdfs/ADNI_GO_Grant_Application.pdf).
- Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*, 12(02), 397-408. doi: 10.1017/S0033291700046730

- Auer, S., & Reisberg, B. (1997). The GDS/FAST Staging System. *International Psychogeriatrics*, 9(SupplementS1), 167-171. doi: 10.1017/S1041610297004869
- Axelrod, B. N. (2002). Validity of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence and other very short forms of estimating intellectual functioning. *Assessment*, 9(1), 17-23. doi: 10.1177/1073191102009001003
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2483-2495. doi: 10.1002/mds.23919
- Benton, A., Hamsher, K., & Sivan, A. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: AJA Associates.
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(3), 254-259. doi: 10.1136/jnnp.2006.093849
- Bilgic, B., Hanagasi, H. A. & Emre, M. (2013). Parkinson's disease dementia. I D. Årsland, Cummings, J., Weintraub J., & Chaudhuri, K.R. (Red.), *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease And Related Movement Disorders: Diagnosis and Management* (s. 177-192). Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Binder, L. M., Iverson, G. L., & Brooks, B. L. (2009). To err is human: "Abnormal" neuropsychological scores and variability are common in healthy adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 31-46. doi: 10.1093/arclin/acn001
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811. doi: 10.1192/bjp.114.512.797
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., . . . Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *Journal of Alzheimer's Disease*. doi: 10.3233/JAD-140276
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73-90. doi: 10.1007/s11065-008-9054-1

- Breen, E. K. (1993). Recall and recognition memory in Parkinson's disease. *Cortex*, 29(1), 91-102. doi: 10.1016/S0010-9452(13)80214-6
- Brooks, B. L., Iverson, G. L., & White, T. (2007). Substantial risk of "Accidental MCI" in healthy older adults: Base rates of low memory scores in neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(03), 490-500. doi: 10.1017/S1355617707070531
- Brück, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., & Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(10), 1467-1469. doi: 10.1136/jnnp.2003.031237
- Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114-124. doi: 10.1037/a0020857
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R. A. I., Jansen, E. N. H., & Bohl, J. (1996). Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Journal of Neural Transmission*, 103(4), 455-490. doi: 10.1007/BF01276421
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, 249(3), iii1-iii5. doi: 10.1007/s00415-002-1301-4
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. doi: 10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- Clinton, L. K., Blurton-Jones, M., Myczek, K., Trojanowski, J. Q., & LaFerla, F. M. (2010). Synergistic interactions between A $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -Synuclein: Acceleration of neuropathology and cognitive decline. *The Journal of Neuroscience*, 30(21), 7281-7289. doi: 10.1523/jneurosci.0490-10.2010
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age - associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261-276. doi: 10.1080/87565648609540348

- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the trail making test. *Journal of Clinical Psychology, 54*(5), 585-591. doi: 10.1002/(SICI)1097-4679(199808)54:5<585::AID-JCLP4>3.0.CO;2-K
- Crowe, S. F. (2000). Does the letter number sequencing task measure anything more than digit span? *Assessment, 7*(2), 113-117.
- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA, 269*(18), 2386-2391. doi: 10.1001/jama.1993.03500180078038
- Davis, H. S., & Rockwood, K. (2004). Conceptualization of mild cognitive impairment: A review. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*(4), 313-319. doi: 10.1002/gps.1049
- De Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrink, M., & Budge, M. M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychological Medicine, 33*(06), 1039-1050. doi: 10.1017/S0033291703008031
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology, 2*(1), 15-21. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00262-X
- Delaney, R. C., Prevey, M. L., Cramer, J., & Mattson, R. H. (1992). Test-retest comparability and control subject data for the rey-auditory verbal learning test and rey-osterrieth/taylor complex figures. *Archives of Clinical Neuropsychology, 7*(6), 523-528.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001a). *Delis and Kaplan D-KEFS Executive Functions System: Examiner's manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001b). *Delis-Kaplan Executive Function System: Technical Manual*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Dubois, B. (2007). Is PD-MCI a useful concept? *Movement Disorders, 22*(9), 1215-1216. doi: 10.1002/mds.21566
- Dubois, B., & Pillon, B. (1996). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 244*(1), 2-8. doi: 10.1007/PL00007725
- Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L. J., Moser, D. J., Smith, M. M., . . . Group, C. o. t. H. S. (2010). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology, 75*(6), 500-507. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfa2

- Ebly, E. M., Hogan, D. B., & Parhad, I. M. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly: Results from the canadian study of health and aging. *Archives of Neurology*, 52(6), 612-619. doi: 10.1001/archneur.1995.00540300086018
- Edman, Å., Mahnfeldt, M., & Wallin, A. (2001). Inter-rater reliability of the STEP protocol. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 14(3), 140-144.
- Eichenseer, S. R., & Goetz, C. G. (2013). Overview of Parkinson's disease: Epidemiology, diagnosis, course, medical and surgical management. I D. Aarsland, J. Cummings, D. Weintraub & K. R. Chaudhuri (Red.), *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders* (s. 1-13). Cambridge: Cambridge University Press.
- Ekman, U., Eriksson, J., Forsgren, L., Mo, S. J., Riklund, K., & Nyberg, L. (2012). Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: A cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 11(8), 679-687. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70138-2
- Emre, M. (2007). Dementia associated with Parkinson's disease: Features and management. I J. Jankovic & E. Tolosa (Red.), *Parkinson's Disease & Movement Disorders* (5. utg., s. 152-160). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ewers, M., Sperling, R. A., Klunk, W. E., Weiner, M. W., & Hampel, H. (2011). Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends in Neurosciences*, 34(8), 430-442. doi: 10.1016/j.tins.2011.05.005
- Factor, S. A., Steenland, N. K., Higgins, D. S., Molho, E. S., Kay, D. M., Montimurro, J., . . . Payami, H. (2011). Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: An exploratory analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(5), 564-568. doi: 10.1136/jnnp.2010.222042
- Fahn, S. (1986). Members of the UPDRS development comitee: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. I S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Red.), *Recent Developments in Parkinson's Disease* (s. 153-163). New York: Raven Press.
- Fals-Stewart, W. (1992). An interrater reliability study of the Trail Making Test (Parts A and B). *Perceptual and Motor Skills*, 74(1), 39-42. doi: 10.2466/pms.1992.74.1.39
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*: Sage.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560. doi: 10.1093/brain/awh067
- Franzen, M. D., Tishelman, A. C., Sharp, B. H., & Friedman, A. G. (1987). An investigation of the test-retest reliability of the stroop colorword test across two intervals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2(3), 265-272. doi: 10.1016/0887-6177(87)90014-X
- Ganguli, M., Snitz, B. E., Saxton, J. A., & et al. (2011). Outcomes of mild cognitive impairment by definition: A population study. *Archives of Neurology*, 68(6), 761-767. doi: 10.1001/archneur.2011.101
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 56(1), 33-39. doi: 10.1001/archneur.56.1.33
- Gjerstad, L., Fladby, T., & Andersson, S. (2013a). Alzheimers sykdom. I L. Gjerstad, T. Fladby & S. Andersson (Red.), *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling* (s. 59-74). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Gjerstad, L., Fladby, T., & Andersson, S. (2013b). *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Gjerstad, L., Fladby, T., & Andersson, S. (2013c). Diagnose og undersøkelser ved mistanke om demens og demenssykdom. I L. Gjerstad, T. Fladby & S. Andersson (Red.), *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling* (s. 141-155). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Gjerstad, L., Fladby, T., & Andersson, S. (2013d). Lewylegemedemens og Parkinsons sykdom med demens. I L. Gjerstad, T. Fladby & S. Andersson (Red.), *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling* (s. 75-84). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Gjerstad, L., Fladby, T., & Andersson, S. (2013e). Undersøkelse av kognitive og nevropsykiatriske funksjoner ved mistanke om demens. I L. Gjerstad, T. Fladby & S. Andersson (Red.), *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling* (s. 113-130). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.



- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., . . . LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, 22(1), 41-47. doi: 10.1002/mds.21198
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa *Brain*, 111(2), 299-321. doi: 10.1093/brain/111.2.299
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *The Lancet*, 349(9068), 1793-1796. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01007-6
- Grambaite, R., Reinvang, I., Selnes, P., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Stenset, V., & Fladby, T. (2011). Pre-dementia memory impairment is associated with white matter tract affection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(01), 143-153. doi: 10.1017/S1355617710001360
- Grambaite, R., Selnes, P., Reinvang, I., Aarsland, D., Hessen, E., Gjerstad, L., & Fladby, T. (2011). Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(2), 453-462. doi: 10.3233/JAD-2011-110290
- Grosset, D. G., Grosset, K. A., Okun, M. S., & Fernandez, H. H. (2009). *Parkinson's Disease*. London: Manson Publishing.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., . . . Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718-779. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Halvorsen, O., & Tysnes, O. (2007). Demens ved Parkinsons sykdom. *Tidsskrift for Norsk Legeforening*, 127(19), 2517.
- Heaton, R., Miller, S., Taylor, M., & Grant, I. (2004). *Revised Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically Adjusted Neuropsychological*

- Norms for African American and Caucasian Adults*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Helsedirektoratet. (2011). Demens. Hentet fra <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/omsorgstjenester/demens/Sider/default.aspx>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(04), 608-622. doi: 10.1017/S1355617704104141
- Hessen, E., Reinvang, I., Eliassen, C. F., Nordlund, A., Gjerstad, L., Fladby, T., & Wallin, A. (2014). The combination of dysexecutive and amnesic deficits strongly predicts conversion to dementia in young mild cognitive impairment patients: A report from the Gothenburg-Oslo MCI study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(1), 76-85.
- Hildebrandt, H., Fink, F., Kastrup, A., Haupts, M., & Eling, P. (2013). Cognitive profiles of patients with mild cognitive impairment or dementia in Alzheimer's or Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 102-112.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., . . . Initiative, t. A. s. D. N. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3336-3348. doi: 10.1093/brain/awq277
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375. doi: 10.1097/JGP.0b013e31819431d5
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., . . . et al. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, 40(10), 1529-1534.

- Janvin, C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343-1349.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(3), 126-131.
- Karrasch, M., Laatu, S., Martikainen, K., & Marttila, R. (2013). CERAD test performance and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(6), 409-413. doi: 10.1111/ane.12138
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70212-x
- Kiernan, R. J., Mueller, J., Langston, J. W., & Van Dyke, C. (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: A brief but differentiated approach to cognitive assessment. *Annals of Internal Medicine*, 107(4), 481-485.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., . . . Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Korczyn, A. D. (2011). Comment: Should we diagnose MCI in Parkinson disease? *Journal of Neural Transmission*, 118(8), 1177-1177. doi: 10.1007/s00702-011-0687-5
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., & Villa-Bonomo, C. (2013). Drug treatment and behavior. I D. Aarsland, J. Cummings, D. Weintraub & K. R. Chaudhuri (Red.), *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders* (s. 211-229). Cambridge: Cambridge University Press.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., . . . Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594-1599. doi: 10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8
- Lehrner, J., Zach, H., Moser, D., Gleiß, A., Auff, E., Pirker, W., & Pusswald, G. (2014). Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in patients with Parkinson's

- disease - comparison of two modes of classification. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 25(1), 49-63. doi: 10.1024/1016-264X/a000116
- Levy, R. (1994). Aging-Associated Cognitive Decline. *International Psychogeriatrics*, 6(01), 63-68. doi: 10.1017/S1041610294001626
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012a). Executive Functions. I M. D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler & D. Tranel (Red.), *Neuropsychological Assessment* (5. utg., s. 666-711). Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012b). Memory I: Tests. I M. D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler & D. Tranel (Red.), *Neuropsychological Assessment* (5. utg., s. 466-521). Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012c). Neuropathology for Neuropsychologists. I M. D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler & D. Tranel (Red.), *Neuropsychological Assessment* (5. utg., s. 179-345). Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012d). Neuropsychological Assessment Batteries. I M. D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler & D. Tranel (Red.), *Neuropsychological Assessment* (5. utg., s. 712-760). Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012e). Orientation and Attention. I M. D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler & D. Tranel (Red.), *Neuropsychological Assessment* (5. utg., s. 393-426). Oxford: Oxford University Press.
- Linn, R. T., Wolf, P. A., & Bachman, D. L. (1995). The preclinical phase of probable Alzheimer's disease: A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52(5), 485-490. doi: 10.1001/archneur.1995.00540290075020
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356. doi: 10.1002/mds.24893
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823

- Liu, J. H., Li, X. S., Ye, J., Gao, L. H., Zhang, Z. P., Wu, W., . . . Zhang, J. (2011). Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Aging & Mental Health*, 16(4), 529-536. doi: 10.1080/13607863.2011.628979
- Lowry, R. (2014). Chi-Square, Cramer's V, and Lambda. Hentet fra <http://vassarstats.net/newcs.html>
- Lyros, E., Messinis, L., & Papathanasopoulos, P. (2008). Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *European Journal of Neurology*, 15(3), 262-267. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02046.x
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. T., Hurtig, H. I., . . . Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(3), 226-231. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.006
- McDonald, C. R., Gharapetian, L., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler Jr, D. J., Holland, D., & Dale, A. M. (2012). Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 242-253. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.015
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mckinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(02), 268-277. doi: 10.1017/S1355617709991299
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition trial*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290-1293.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-2414.

- Mowry, B. J., & Burvill, P. W. (1988). A study of mild dementia in the community using a wide range of diagnostic criteria. *The British Journal of Psychiatry*, 153(3), 328-334. doi: 10.1192/bjp.153.3.328
- Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jagust, W., . . . Beckett, L. (2005). Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & Dementia*, 1(1), 55-66. doi: 10.1016/j.jalz.2005.06.003
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, Å., Hansen, S., & Wallin, A. (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(5), 541-546. doi: 10.1136/jnnp.2008.171066
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005
- Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), S1-S136.
- Pa, J., Boxer, A., Chao, L. L., Gazzaley, A., Freeman, K., Kramer, J., . . . Johnson, J. K. (2009). Clinical - neuroimaging characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 65(4), 414-423.
- Pallant, J. (2010). *SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using SPSS* (3. utg.): McGraw-Hill International.
- Palmer, K., Bäckman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008). Mild Cognitive Impairment in the General Population: Occurrence and Progression to Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 603-611. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64
- Parnetti, L., & Calabresi, P. (2006). Spatial cognition in Parkinson's disease and neurodegenerative dementias. *Cognitive Processing*, 7(1), 77-78.
- Petersen, R. C. (2003). Conceptual Overview. I R. C. Petersen (Red.), *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* (s. 1-14). New York: Oxford University Press.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

- Petersen, R. C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2227-2234. doi: 10.1056/NEJMcp0910237
- Petersen, R. C., Doody, R., & Kurz, A. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992. doi: 10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, R. C., Petersen, G., Smith, S., Waring, R., Ivnik, E., Tangalos, E., & Kokmen. (1999). Mild Cognitive Impairment. *Archives of neurology*, 56(3), 303.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447-1455. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., . . . Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273(16), 1274-1278.
- Petrova, M., Raycheva, M., Zhelev, Y., & Traykov, L. (2010). Executive functions deficit in Parkinson's disease with amnesic mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 25(5), 455-460.
- Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., . . . Wallace, R. B. (2007). Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 125-132. doi: 10.1159/000109998
- Poletti, M., Emre, M., & Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(8), 579-586. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.03.013
- Pusswald, G., Moser, D., Gleiß, A., Janzek-Hawlat, S., Auff, E., Dal-Bianco, P., & Lehrner, J. (2013). Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in patients attending a memory outpatient clinic - comparison of two modes of mild cognitive impairment classification. Results of the Vienna Conversion to Dementia Study. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), 366-376. doi: 10.1016/j.jalz.2011.12.009
- Rapoport, M. J., McCullagh, S., Shammi, P., & Feinstein, A. (2005). Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(1), 61-65.
- Reinvang, I. (2013). Fra normal aldring til utvikling mot demens. I L. Gjerstad, Fladby, T. & Andersson, S. (Red.), *Demenssykdommer: Årsaker, diagnostikk og behandling* (s. 44-55). Oslo: Gyldendal Akademisk.

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reitan, R., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. . Tucson: Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Univeritaires de France.
- Rincon, F., & Wright, C. B. (2013). Vascular cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*, 26(1), 29-36. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835c4f04
- Ross, T. P., Calhoun, E., Cox, T., Wenner, C., Kono, W., & Pleasant, M. (2007). The reliability and validity of qualitative scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 475-488.
- Royall, D. R., Mahurin, R. K., & Gray, K. F. (1992). Bedside assessment of executive cognitive impairment: The executive interview. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(12), 1221-1226.
- Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., . . . Ziabreva, I. (2009). Parkinson's disease with dementia: Comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 295.
- Sanchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(03), 438-450. doi: 10.1017/S1355617709090626
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A Handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 66(2), 200-208. doi: 10.1002/ana.21706
- Smith, G. E., & Bondi, M. W. (2013). Mild Cognitive Impairment. *Mild Cognitive Impairment and Dementia: Definitions, Diagnosis, and Treatment* (s. 69-134): Oxford University Press.
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics.



- Parkinsonism & Related Disorders*, 16(3), 177-180. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.002
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Spren, O., & Strauss, E. (1998). Executive Functions *A compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (2. utg., s. 213-218). New York: Oxford University Press.
- Stenset, V., Bjørnerud, A., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Hofoss, D., Due-Tønnessen, P., . . . Fladby, T. (2009). Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 581-589. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.014
- Stevens, T., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z., & Katona, C. (2002). Islington study of dementia subtypes in the community. *The British Journal of Psychiatry*, 180(3), 270-276.
- Stewart, J. T. (2006). The frontal/subcortical dementias: Common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics*, 61(8), 23-27.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. doi: 10.1037/h0054651
- Svenningsson, P., & Aarsland, D. (2013). Depression. I D. Aarsland, J. Cummings, D. Weintraub & K. R. Chaudhuri (Red.), *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders* (s. 109-118). Cambridge: Cambridge University Press.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916
- Tanner, C. M., Brandabur, M., & Dorsey, E. R. (2008). Parkinson disease: A global view. *Parkinson Report*(Spring), 9-11.
- Taylor, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 28(3), 281-296.

- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.
- Tröster, A. I. (2011). A precis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-14. doi: 10.1017/s1355617711000257
- Tröster, A. I., & Fields, J. A. (1995). Frontal cognitive function and memory in Parkinson's disease: Toward a distinction between prospective and declarative memory impairments? *Behavioural neurology*, 8(2), 59-74.
- Tröster, A. I., & Aarsland, D. (2013). Early cognitive impairment. I D. Årslund, J. Cummings, D. Weintraub & K. R. Chaudhuri (Red.), *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders: Diagnosis and Management* (s. 163-176). Cambridge: Cambridge University Press.
- Uchiyama, C. L., D'Elia, L. F., Dellinger, A. M., Becker, J. T., Selnes, O. A., Wesch, J. E., . . . Miller, E. N. (1995). Alternate forms of the auditory-verbal learning test: Issues of test comparability, longitudinal reliability, and moderating demographic variables. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(2), 133-145. doi: 10.1016/0887-6177(94)E0034-M
- Urbina, S., & Anastasi, A. (1997). *Psychological Testing* (7. utg.). Upper Saddle River, N.J: Prentice Hall.
- Vemuri, P., Vemuri, H. J., Wiste, S. D., Weigand, L. M., Shaw, J. Q., Trojanowski, M. W., . . . Jack. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: Predicting future clinical change. *Neurology*, 73(4), 294-301.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. M., & van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(11), 1182-1187. doi: 10.1136/jnnp.2006.112367
- Wallin, A., Edman, Å., Blennow, K., Gottfries, C.-G., Karlsson, I., Regland, B., & Sjögren, M. (1996). Stepwise comparative status analysis (STEP): A tool for identification of regional brain syndromes in dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 9(4), 185-199.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition: Manual*. San Antonio: The Psychological corporation.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), e111-e194. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1769
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(5), 738-754.
- Whitwell, J. L., Petersen, R. C., Negash, S., Weigand, S. D., Kantarci, K., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R. (2007). Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 64(8), 1130-1138.
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., . . . Jack, C. R. (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(7), 512-520. doi: 10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Almkvist, O. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012). *Dementia – A public health priority (WHO Rapport)*. Hentet fra [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/)
- Zimmerman, D. W. (2004). A note on preliminary tests of equality of variances. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 57(1), 173-181.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(4), 371-378. doi: 10.1007/s11910-011-0203-1

Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology*, 72(13), 1121-1126. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb

## 7 Vedlegg

### Appendix 1: Ordliste

---

AD	Alzheimer Sykdom
PD	Parkinson's Sykdom
MCI	Mild kognitiv svikt
AD-MCI	Alzheimer-type mild kognitiv svikt
PD-MCI	Parkinson mild kognitiv svikt
PDD	Parkinson demens
aMCI	Amnestisk mild kognitiv svikt
eMCI	Eksekutiv mild kognitiv svikt
mMCI	Multidomene mild kognitiv svikt
EMCI	Early-MCI
No-MCI	Ingen mild kognitiv svikt – normal kognitivt fungerende
GDS3-MCI	Ved referering til MCI-utvalget i denne studien
VaD	Vaskulær demens
DLB	Demens med lewylegemer
TBI	Traumatisk hjerneskade
A $\beta$	Amyloid-betaprotein
CSF	Cerebrospinalvæske
PIGD	Postural Instability Gait Difficulty
TD	Tremordominant
GDS	Global Deterioration Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini Mental Status Examination
MCA	Montreal Cognitive Assessment
SCOPA-COG	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition
PD-CDRS	Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale
SD	Standardavvik

---

## Appendix 2: Modifisert versjon av UPDRS

### UPDRS – motorisk undersøkelse

Last antiparkinson medication taken at  
Time of assessment

hour		min	

o'clock  
o'clock

#### 1. Speech

- 0= Normal  
1= Slight loss of expression, diction and/or volume  
2= Monotone, slurred but understandable; moderately impaired  
3= Marked impairment, difficult to understand  
4= Unintelligible

#### 2. Facial expression

- 0= Normal  
1= Minimal hypomimia, could be normal «poker face»  
2= Slight, but definitely abnormal diminution of facial expression  
3= Moderate hypomimia; lips are parted some of the time  
4= Marked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more

#### 3. Tremor at rest

- 0= Absent  
1= Slight and infrequently present  
2= Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present  
3= Moderate in amplitude and present most of the time  
4= Marked in amplitude and present most of the time

<input type="text"/>	face, lips, chin
<input type="text"/>	right hand
<input type="text"/>	left hand
<input type="text"/>	right foot
<input type="text"/>	left foot

#### 4. Action or postural tremor of hands

- 0= Absent  
1= Slight; present with action  
2= Moderate in amplitude, present with action  
3= Moderate in amplitude with posture holding as well as action  
4= Marked in amplitude; interferes with feeding

<input type="text"/>	right
<input type="text"/>	left

#### 5. Rigidity

(Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored)

- 0= Absent  
1= Slight or detectable only when activated by mirror or other movements  
2= Mild to moderate  
3= Marked, but full range of motion easily achieved  
4= Severe, range of motion achieved with difficulty

<input type="text"/>	neck
<input type="text"/>	right upper extremity
<input type="text"/>	left upper extremity
<input type="text"/>	right lower extremity
<input type="text"/>	left lower extremity

#### 6. Finger taps

(Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately)

- 0= Normal  
1= Mild slowing and/or reduction in amplitude  
2= Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement  
3= Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement  
4= Can barely perform the task

<input type="text"/>	right
<input type="text"/>	left

UPDRS – MOTORISK UNDERSØKELSE

<b>7. Hand movements</b>	0= Normal 1= Mild slowing and/or reduction in amplitude 2= Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement 3= Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement 4= Can barely perform the task	<input type="checkbox"/> right <input type="checkbox"/> left
(Patient opens and closes hands in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately)		
<b>8. Rapid alternating movements of hands</b>	0= Normal 1= Mild slowing and/or reduction in amplitude 2= Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement 3= Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement 4= Can barely perform the task	<input type="checkbox"/> right <input type="checkbox"/> left
(Pronation-supination movements of hands, vertically or horizontally, with as large an amplitude as possible both hands simultaneously )		
<b>9. Leg agility</b>	0= Normal 1= Mild slowing and/or reduction in amplitude 2= Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement 3= Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement 4= Can barely perform the task	<input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> right
(Patient taps heel on ground in rapid succession, picking up entire leg. Amplitude should be about 3 inches)		
<b>10. Arising from chair</b>	0= Normal 1= Slow, or may need more than one attempt 2= Pushes self up from arms of seat 3= Tends to fall back and may have to try more than one time but can get up without help 4= Unable to arise without help	<input type="checkbox"/>
(Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair, with arms folded across chest)		
<b>11. Posture</b>	0= Normal erect 1= Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person 2= Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side 3= Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side 4= Marked flexion, with extreme abnormality of posture	<input type="checkbox"/>
<b>12. Gait</b>	0= Normal 1= Walks slowly; may shuffle with short steps, but no festination or propulsion 2= Walks with difficulty but requires little or no assistance; may have some festination 3= Severe disturbance of gait; requires assistance 4= Cannot walk at all, even with assistance	<input type="checkbox"/>

**13. Postural stability**

(Response to sudden posterior displacement produced by pull on shoulders while patient is erect, with eyes open and feet slightly apart; patient is prepared)

- 0= Normal
- 1= Retropulsion, but recovers unaided
- 2= Absence of postural response; would fall if not caught by examiner
- 3= Very unstable; tends to lose balance spontaneously
- 4= Unable to stand without assistance

**14. Body bradykinesia and hypokinesia**

(Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general)

- 0= None
- 1= Minimal slowness, giving movement a deliberate character, could be normal for some persons; possibly reduced amplitude
- 2= Mild degree of slowness and poverty of movement that is definitely abnormal; alternatively, some reduced amplitude
- 3= Moderate slowness; poverty or small amplitude of movement
- 4= Marked slowness; poverty or small amplitude of movement